

ONCOHEMATOLOGY

*Феномен клонального гемопоэза:
этиология, классификация
и прогностическая роль*

*Успешный опыт применения
венетоклакса в терапии
рефрактерного первичного
плазмноклеточного лейкоза*

*Лимфома Беркитта с поражением
сердца: особенности диагностики,
лечения и катamnестического
наблюдения*

*Использование многоцветной
проточной цитометрии
для диагностики макроглобулинемии
Вальденстрема*

*Бортезомибиндуцированная
периферическая полинейропатия
у больных множественной
миеломой: болевой синдром
и психопатологические аспекты*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1
2025
Том 20 /
Volume 20

Журнал «Онкогематология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет

импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

Главная задача журнала «Онкогематология» – публикация современной информации о проведенных клинических, клиничко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкогематологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – гематологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

1
ТОМ 20
'25

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

Адрес редакции: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор В.А. Пржигоцкий
Корректор Е.С. Самойлова

Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-36928
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2025.
Том 20. № 1. 1–184.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Лайнер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующий отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный гематолог Московской области (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя св. Иуды (Мемфис, США)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., заместитель генерального директора по науке и инновациям — директор НИИ гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков Милен, д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfsstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара Городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., *отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)*

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., *профессор, начальник Гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)*

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., *заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., *врач-гематолог, онколог, Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)*

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., *заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., *профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы и Европейской группы по трансплантации костного мозга, руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)*

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., *заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., *руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний медицинского онкологического центра «Alta Bates» (Калифорния, США)*

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., *профессор, руководитель научно-клинического отделения редких заболеваний, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритронов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., *профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов (Москва, Россия)*

Россиес Виктор Анатольевич, к.м.н., *врач высшей категории, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» (Самара, Россия)*

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., *профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог/онколог Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)*

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., *профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, советник ректората ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., *профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФGAOU BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», главный детский патологоанатом г. Москвы (Москва, Россия)*

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact

factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ONCO HEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

FOUNDED IN 2005

1 Vol. 20
'25

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.

Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader E.S. Samoylova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager A.G. Prilepskaya,

+7 (965) 319-10-53, alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,

Information Technologies, and Mass
Media (ИИ No. ФС77-36928
dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkogematologiya".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

ISSN 2413-4023 (Online)

ISSN 1818-8346 (Print)

Onkogematologiya. 2025. Volume 20.
No. 1. 1–184.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2025
Pressa Rossii catalogue index: 42167.

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Valiev, Timur T., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Chemotherapy Children's Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department; Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Children's Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Klyasova, Galina A., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antimicrobial Therapy of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ptushkin, Vadim V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for hematology of S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of Department of Cooperated Research in Adolescents / Adults Hematology / Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleynikova, Olga V., Associate Member of the National Academy of Science of the Republic of Belarus, Professor, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects in Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Golenkov, Anatoly K., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy in M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Chief Hematologist of Moscow Region (Moscow, Russia)

Gritsova, Ludmila U., DSc, PhD, MD, PhD, Heads the Department of Laboratory Medicine, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dobrovinn, Mikhail M., MD, PhD, Nuclear Medicine Division, St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Karachunsky, Alexander I., MD, PhD, Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov, Yuri A., MD, PhD, Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group, Member of European Bone Marrow Research Group, Head of Anatomico-Pathological Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleeva, Larisa P., MD, PhD, Deputy General Director for Science and Innovation – Director of the Research Institute of Hematology and Transplantation of National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov, Milen, MD, PhD, Vienna Hospital Association Rudolfstiftung Hospital, Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology (Vienna, Austria)

Myakova, Natalya V., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician, Head of Oncohematology Department of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikitin, Evgeny A., MD, PhD, Head of the Day Hospital in Hematology Center of S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Parovichnikova, Elena N., MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy of Hematological Malignancy, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation in National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev, Vladimir B., MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rukavitsyn, Oleg A., MD, PhD, Professor, Head of Hematology Center of N.N. Burdenko General Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of Russia, Chief Hematologist of the Hospital (Moscow, Russia)

Rumyantseva, Yulia V., MD, PhD, Head of Department of Lymphoproliferative Diseases Studies in Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ryabukhina, Yulia E., MD, PhD, hematologist, oncologist; Oncological Center, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies (Moscow, Russia)

Snegovoy, Anton V., MD, PhD, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy (day patient facility); Clinical Oncology Research Institute named after N.N. Trapeznikov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Uss, Anatoly L., MD, PhD, Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Member of Transplantology Committee of the Council of Europe and European Bone Marrow Transplantation Group, Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina, Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Regional Children’s Clinical Hospital No. 1, Head of Center of Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Krijanovski, Oleg I., MD, PhD, Director of Malignant Hematology Program “Alta Bates” Summit Medical Center (Berkeley, California, USA)

Lukina, Elena A., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Research Department of Rare Diseases, Leading Researcher of the Department of Leukemia Chemotherapy and Erythron Pathology in National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya, Irina V., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of Oncology and Palliative Medicine Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia, Chairman of the Russian Society of Oncohematology (Moscow, Russia)

Rossiev, Viktor A., MD, PhD, Highest Grade Doctor, Head of Hematology Department in M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital (Samara, Russia)

Rumyantsev, Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Pediatric Hematologist/Oncologist of Ministry of Health of Russia, Board Member of the Union of Pediatricians of Russia (Moscow, Russia)

Roumiantsev, Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty, Rector’s Advisor of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Talalaev, Alexander G., MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia based in Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Chief Children’s Pathologist of Moscow (Moscow, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- А.В. Попова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, А.А. Старцев, Л.П. Менделеева*
Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с РОEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные 12
- З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова*
Ранняя токсичность высокодозного метотрексата при терапии неходжкинских лимфом у детей 23

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- Е.О. Куневич, М.А. Михалева, О.Б. Крысюк, А.Н. Богданов, А.А. Жернякова, С.В. Волошин*
Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль 28
- Н.К. Пастухов, С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, Н.П. Волков, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин*
Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования 55
- С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, А.А. Трефилов*
Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как альтернатива позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами. Обзор литературы и клинические наблюдения 65
- Г.А. Раджабова, В.Д. Мащиц, Л.В. Науменко, Т.Т. Валиев*
Поражения глаз при рецидиве острого лейкоза у детей: особенности диагностики и лечения 73

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- И.В. Черкашина, М.А. Вернюк, С.В. Семочкин, Л.С. Хайруллина, А.М. Червонцева, Т.Ю. Смирнова, Х.С. Косумова, А.А. Феденко*
Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмоклеточного лейкоза 80
- Г.А. Раджабова, И.В. Осипова, Т.Т. Валиев, Л.Р. Туркия, Л.Р. Каримова, С.Н. Михайлова*
Лимфома Беркитта с поражением сердца: особенности диагностики, лечения и катamnестического наблюдения 88
- О.Ю. Виноградова, Л.Б. Егорян, Д.И. Шихбабаева, А.Л. Неверова, М.М. Панкрашкина, Л.К. Мошетьова*
Первичный, постполициитемический, посттромбоцитемический миелофиброз: офтальмологические проявления в дебюте и в процессе терапии 95
- Д.К. Жоголев, С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.А. Чернышова, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин*
Как снизить риск первичного неприживания при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом? 114

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- М.В. Быкова, А.А. Актанова, И.П. Скачков, В.В. Денисова, Е.А. Пашкина*
**Оценка экспрессии молекул CD44 и PD-L1 при сокультивировании опухолевых
и гемопоэтических стволовых клеток** 122
- И.В. Гальцева, Ю.А. Цой, А.Е. Грачев, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова,
А.А. Куликов, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова*
**Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики
макроглобулинемии Вальденстрема** 128
- Н.А. Кацавцева, И.Г. Рехтина, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова,
Т.Н. Обухова, С.М. Куликов, В.А. Суримова, Л.П. Менделеева*
**Иммунофенотипические характеристики плазматического клона у пациентов
с системным AL-амилоидозом** 139

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, В.О. Саржевский, В.С. Богатырев, А.А. Самойлова,
А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Мамедова, Ю.В. Протопопова,
В.Я. Мельниченко*
**Нетупитант/палонсетрон в комбинации с дексаметазоном в качестве профилактики тошноты
и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение
аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве
предтрансплантационного кондиционирования: опыт Национального
медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова** 146
- Э.З. Иругова, Л.П. Менделеева, Д.Э. Выборных, М.В. Соловьева,
С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев*
**Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных
множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты** 154
- А.А. Девятерикова*
**Нарушения зрительно-моторных функций у детей, переживших острый
лимфобластный лейкоз и опухоли центральной нервной системы** 165
- Н.В. Вареха, Н.И. Стуков, К.В. Гордиенко, Р.Р. Гимадиев, О.Б. Щеголев,
С.Н. Кислая, Е.В. Губина, А.А. Гуркина*
**Разработка метода дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии
хронических болезней на основе демографических данных и результатов рутинных
лабораторных исследований с использованием технологий машинного обучения** 171

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 182

НЕКРОЛОГ 183

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

- A.V. Popova, M.V. Solovev, A.V. Abakumova, N.K. Arutyunyan, M.V. Soloveva, A.A. Startsev, L.P. Mendeleva*
Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with POEMS-syndrome: a literature review and own data 12
- Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova*
Early toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in children . . . 23

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, AND TREATMENT ADVANCES

- E.O. Kunevich, M.A. Mikhaleva, O.B. Krysyuk, A.N. Bogdanov, A.A. Zhernyakova, S.V. Voloshin*
The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and its prognostic role 28
- N.K. Pastukhov, S.N. Bondarenko, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, D.K. Zhogolev, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, N.P. Volkov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin*
Targeted therapy of newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. A single-center ambispective cohort study 55
- S.A. Alekseev, V.N. Troyan, O.A. Rukavitsyn, A.A. Trefilov*
Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an alternative to positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in patients with lymphomas: a literature review and clinical observations 65
- G.A. Radzhabova, V.D. Mashchyts, L.V. Naumenko, T.T. Valiev*
Ocular involvement in pediatric patients with acute leukemia relapse: points of diagnosis and treatment 73

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- I.V. Cherkashina, M.A. Vernyuk, S.V. Semochkin, L.S. Khayrullina, A.M. Chervontseva, T.Yu. Smirnova, Kh.S. Kosumova, A.A. Fedenko*
Successful experience of venetoclax in the treatment of refractory primary plasma cell leukemia . . . 80
- G.A. Radzhabova, I.V. Osipova, T.T. Valiev, L.R. Turkiya, L.R. Karimova, S.N. Mikhailova*
Burkitt lymphoma with heart involvement: features of diagnosis, treatment and follow-up 88
- O.Yu. Vinogradova, L.B. Egoryan, D.I. Shikhbabaeva, A.L. Neverova, M.M. Pankrashkina, L.K. Moshetova*
Primary and secondary myelofibrosis: ophthalmological manifestations at onset and during therapy 95
- D.K. Zhogolev, S.N. Bondarenko, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, D.A. Chernyshova, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin*
How to reduce the risk of primary engraftment failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia? 114

CURRENT BASIC RESEARCH IN PRACTICAL MEDICINE: THEORETICAL AND CONTROVERSIAL ASPECTS

- M.V. Bykova, A.A. Aktanova, I.P. Skachkov, V.V. Denisova, E.A. Pashkina*
**Evaluation of CD44 and PD-L1 expression during co-cultivation of tumor
 and hematopoietic stem cells. 122**
- I.V. Galtseva, Yu.A. Tsoy, A.E. Grachev, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova,
 A.A. Kulikov, E.E. Zvonkov, E.N. Parovichnikova*
Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia 128
- N.A. Kashchavtseva, I.G. Rekhtina, I.V. Galtseva, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova,
 T.N. Obukhova, S.M. Kulikov, V.A. Surimova, L.P. Mendeleva*
Plasma cell clone immunophenotypic characteristics in patients with systemic AL-amyloidosis 139

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

- N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, V.O. Sarzhevskiy, V.S. Bogatyrev, A.A. Samoylova,
 A.A. Rukavitsyn, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, A.A. Mamedova, Yu.V. Protopopova,
 V.Ya. Melnichenko*
**Netupitant/palonosetron with dexamethasone for preventing nausea and vomiting
 in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous
 hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience 146**
- E.Z. Irugova, L.P. Mendeleva, D.E. Vybornykh, M.V. Soloveva, S.Yu. Fedorova, M.V. Solovev*
**Bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: pain syndrome
 and psychopathological aspects 154**
- A.A. Deviaterikova*
**Visual-motor function disorders in children who survived acute lymphoblastic leukemia
 and central nervous system tumors 165**
- N.V. Varekha, N.I. Stuklov, K.V. Gordienko, R.R. Gimadiev, O.B. Shchegolev, S.N. Kislaya,
 E.V. Gubina, A.A. Gurkina*
**Development of a method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia
 of chronic disease based on demographic data and routine laboratory tests using machine
 learning technologies 171**

INFORMATION FOR AUTHORS 182

NECROLOGUE 183

Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с POEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные

А.В. Попова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, А.А. Старцев, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Анастасия Валерьевна Попова nastya199popova@mail.ru

Введение. POEMS-синдром – редкое лимфопролиферативное заболевание, сопровождаемое прогрессирующей полинейропатией, являющейся ведущей причиной ухудшения качества жизни и смерти больных. У молодых пациентов с сохранным соматическим статусом рассматривается включение в программную терапию аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для достижения длительного глубокого гематологического ответа и предотвращения инвалидизации. Данные крупных исследований об эффективности ауто-ТГСК в терапии таких больных отсутствуют. Отдаленные результаты наблюдений за пациентами, получившими ауто-ТГСК в качестве консолидирующего этапа терапии, позволяют улучшить представление об эффективности включения высокодозного химиотерапевтического воздействия в программное лечение.

Цель исследования – оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении пациентов с POEMS-синдромом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты 687 пациентов с плазмноклеточными опухолями за 22-летний период (с 2001 по 2023 г.). В ретроспективное одноцентровое исследование включены 4 пациента с POEMS-синдромом, получивших ауто-ТГСК.

Результаты. После индукционной терапии в 100 % случаев достигнута частичная гематологическая ремиссия (ЧР). По данным мониторинга содержания фактора роста эндотелия сосудов у 2 пациентов выявлена ЧР, еще у 1 – полная ремиссия (ПР). В 100 % случаев отмечались уменьшение слабости в конечностях, увеличение степени подвижности. На 100-й день после ауто-ТГСК гематологический ответ углублен до ПР в 2 случаях, у 2 больных сохранялась ЧР; при длительном наблюдении – 3 ПР и 1 ЧР. Ответ по фактору роста эндотелия сосудов: 2 ПР, 1 ЧР, в 1 случае – нарастание концентрации маркера на 17,5 г/л от верхней границы нормы. На 100-й день после ауто-ТГСК и при длительном наблюдении (медиана 25,5 мес) у всех больных отмечалось дальнейшее улучшение неврологического статуса при объективном исследовании и по результатам электронейромиографии.

Заключение. Ауто-ТГСК обеспечивает достижение не только высокой частоты гематологического ответа, но и значительное улучшение неврологического статуса, восстановление трудоспособности больных при длительном наблюдении. Результаты клинических исследований, данные литературы, а также собственных наблюдений подтверждают эффективность ауто-ТГСК при включении данного метода в программную терапию соматически сохранных молодых пациентов с POEMS-синдромом.

Ключевые слова: POEMS-синдром, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, демиелинизирующая полинейропатия

Для цитирования: Попова А.В., Соловьев М.В., Абакумова А.В. и др. Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с POEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные. Онкогематология 2025;20(1):12–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-12-22>

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with POEMS-syndrome: a literature review and own data

A. V. Popova, M. V. Solovev, A. V. Abakumova, N. K. Arutyunyan, M. V. Soloveva, A. A. Startsev, L. P. Mendeleeva

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

Contacts: Anastasia Valerevna Popova nastya199popova@mail.ru

Background. POEMS-syndrome is a rare lymphoproliferative disease accompanied by progressive polyneuropathy, which is the leading cause of deterioration in the quality of life and death of patients. Inclusion of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) into the program therapy in somatically safe young patients is considered in order to achieve long and deep hematologic response and prevent disability. In the published literature, there are no data from large studies on the efficacy of auto-HSCT in the therapy of such patients. Results of long-term observations in patients who received auto-HSCT as a consolidation phase of therapy provide an improved understanding of the efficacy of including high-dose chemotherapy into program treatment.

Aim. To evaluate the efficacy of auto-HSCT in the program therapy of patients with POEMS-syndrome.

Materials and methods. The medical records of 687 patients with plasma cell tumors over a 22-year period (from 2001 to 2023) were retrospectively analyzed. A retrospective, single-center study included 4 patients with POEMS-syndrome who received auto-HSCT.

Results. After induction therapy, partial hematologic response (PR) has been achieved in 100 % of cases. According to vascular endothelial growth factor monitoring 2 patients showed PR, and 1 – complete response (CR). In 100 % of cases, there was a decrease in limb weakness, an increase in the mobility. On the 100th day of auto-HSCT hematologic response was deepened to CR in 2 cases, 2 patients retained PR, at long-term follow-up – 3 CR and 1 PR. Vascular endothelial growth factor response: 2 CR, 1 PR, in 1 case – an increase in marker concentration by 17.5 g/L from the upper limit of normal. On the 100th day of auto-HSCT and at long-term follow-up (median 25.5 months) all patients showed further improvement of neurologic status on objective examination and electroneuromyography.

Conclusion. Auto-HSCT provides high frequency of hematologic response, significantly improvement neurologic status and restoration of patients' working capacity at long-term follow-up. The results of clinical studies, literature data, as well as the results of own observations confirm the efficacy of auto-HSCT when this method is included into the program therapy of somatically safe young patients with POEMS-syndrome.

Keywords: POEMS-syndrome, autologous hematopoietic stem cell transplantation, demyelinating polyneuropathy

For citation: Popova A.V., Solovev M.V., Abakumova A.V. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with POEMS-syndrome: a literature review and own data. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1): 12–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-12-22>

Введение

Эпидемиология и диагностика

POEMS-синдром – редкое лимфопролиферативное заболевание с нерезко выраженной плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга (<5 % плазматических клеток) в большинстве случаев с рестрикцией λ -цепи [1]. Дебют заболевания приходится на трудоспособный возраст (в среднем 40–55 лет) [2–7].

Начиная с 50-х годов XX века опубликованы первые описания клинических проявлений POEMS-синдрома [8–10]. В 1980 г. P.A. Bardwick и соавт. ввели аббревиатуру POEMS для обозначения синдрома, характеризующегося полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, парапротеинемией и изменениями кожи [11]. К важным клиническим признакам POEMS-синдрома также относятся склеротические поражения костей, перегрузка внесосудистой жидкостью, приводящая к плевральному выпоту и/или асциту, отек диска зрительного нерва, тромбоцитоз, легочная гипертензия, болезнь Кастлемана.

Развитие основных проявлений POEMS-синдрома связано с повышением содержания ангиогенных и провоспалительных цитокинов в крови, а не прямым воздействием клональных плазматических клеток [12]. Ключевую роль в формировании клинической картины POEMS-синдрома играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [12–14]. VEGF секретируется остеобластами в костной ткани, макрофагами, тромбоцитами и плазматическими клетками. Известно, что для заболевания также характерно повышенное

содержание таких цитокинов, как интерлейкины 1 β , 6 и фактор некроза опухоли α . В свою очередь, установлено, что интерлейкины 1 β и 6 стимулируют выработку VEGF [12].

Фактор роста эндотелия сосудов вызывает увеличение проницаемости сосудов, в том числе микроциркуляторного русла, что ведет к развитию отечного синдрома. Содержание VEGF в периферической крови коррелирует с активностью заболевания [12], поэтому определение его концентрации необходимо не только для верификации диагноза, но и для оценки ответа на проводимую терапию, а также динамического наблюдения за пациентами [2].

Диагноз POEMS-синдрома устанавливается на основании совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических признаков (табл. 1).

Сочетание полинейропатии с моноклональной секрецией, анасаркой, отеком диска зрительного нерва или тромбоцитозом должно побудить клинициста к углубленному поиску POEMS-синдрома. Для верификации заболевания требуется наличие обоих обязательных критериев, 1 большого и хотя бы 1 малого [1, 15].

Для оценки эффективности терапии POEMS-синдрома применяются гематологические, рентгенологические критерии, а также определение ответа по VEGF (табл. 2) [1, 15].

Оценка органного ответа затруднительна, что связано с мультисистемным характером заболевания, наличием объективных критериев только для ряда

Таблица 1. Критерии диагностики и клинические проявления POEMS-синдрома

Table 1. Diagnostic criteria and clinical manifestations of POEMS-syndrome

Критерии диагностики Diagnostic criteria	Основные клинические проявления, частота встречаемости Main clinical manifestations, frequency
Обязательные большие: Mandatory major criteria: полинейропатия polyneuropathy моноклональная секреция monoclonal secretion	POEMS: P – полинейропатия (100 %): чаще симметричная сенсомоторная восходящая P – polyneuropathy (100 %): more often symmetric sensomotor ascending O – органомегалия (45–85 %): в половине случаев гепатомегалия, возможны спленомегалия, лимфаденопатия O – organomegaly (45–85 %): in half of cases hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy are possible E – эндокринопатия (67–84 %): гипогонадизм, патологии щитовидной железы, нарушения обмена глюкозы и недостаточность надпочечников E – endocrinopathy (67–84 %): hypogonadism, thyroid pathology, glucose metabolism disorders, adrenal insufficiency M – моноклональная секреция (100 %): чаще λ-типа M – monoclonal secretion (100 %): more often λ type S – кожные изменения (68–89 %): в виде гипер- и депигментации, гипертрихоза, гемангиом, акроцианоза S – skin changes (68–89 %): hyperpigmentation, depigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomata, acrocyanosis
Дополнительные большие: Other major criteria: склеротические очаги в костях sclerotic bone lesions повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов vascular endothelial growth factor elevation болезнь Кастлемана Castleman disease	
Малые: Minor criteria: органомегалия organomegaly лимфаденопатия lymphadenopathy кожные изменения skin changes эндокринопатия endocrinopathy тромбоцитоз thrombocytosis	PEST: P – отек диска зрительного нерва (29–64 %) P – papilledema (29–64 %) E – отечный синдром (29–87 %): периферические отеки, асцит, плевральный и перикардиальный выпот E – edema syndrome (29–87 %): peripheral edema, ascites, pleural and pericardial effusion S – склеротические поражения костей (27–97 %) S – sclerotic bone lesions (27–97 %) T – тромбоцитоз (54 %) или панцитоз T – thrombocytosis (54 %) or pancytosis
Другие проявления: Other symptoms: лихорадка fever снижение массы тела weight loss легочная гипертензия, рестриктивное поражение легких pulmonary hypertension, restrictive lung disease изменения пальцев по типу барабанных палочек clubbing гипергидроз hyperhidrosis диарея diarrhea снижение концентрации витамина B ₁₂ low vitamin B ₁₂ level	

клинических проявлений: неврологических, отеочного синдрома, легочной гипертензии. Вместе с тем почти у 100 % пациентов с POEMS-синдромом выявляется прогрессирующая симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия, приводящая к развитию периферических парезов, выраженного болевого синдрома, нарушениям чувствительности, снижению двигательной активности больных вплоть до полной обездвиженности [16]. Поэтому в качестве основного варианта органного ответа целесообразно оценивать изменения неврологического статуса пациентов на разных этапах лечения. Для оценки неврологического ответа применяются валидизированные шкалы: моди-

фицированная шкала оценки ухудшения нейропатии (mNIS+7) и шкала общих ограничений полинейропатии (ONLS) [1, 16].

Терапия POEMS-синдрома

Современные методы терапии POEMS-синдрома 1-й линии включают схемы на основе иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом, направленные на элиминацию субстрата заболевания — клональных плазматических клеток [1].

Применение терапевтических комбинаций с включением таргетных препаратов характеризуется высокой частотой достижения полного гематологического

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию POEMS-синдрома
Table 2. Response criteria for POEMS-syndrome

Критерий оценки Response criteria	Полная ремиссия Complete remission	Частичная ремиссия Partial remission	Прогрессирование Progression
Гематологический ответ Hematologic response	Отрицательные результаты иммунофиксации белков сыворотки крови и мочи Negative serum and urine immunofixation <5 % плазматических клеток в костном мозге <5 % plasma cells in the bone marrow	Снижение концентрации парапротеина ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction of paraprotein from baseline	Повышение концентрации парапротеина ≥25 % от наименьших значений (≥5 г/л) ≥25 % increase of paraprotein from lowest level (≥5 g/L)
Концентрация VEGF VEGF level	Нормализация концентрации Normal level	Снижение концентрации ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction from baseline	Повышение концентрации ≥50 % от наименьших значений ≥50 % increase from lowest level
ПЭТ/КТ PET/CT	Накопление ФДГ в костных очагах отсутствует No FDG uptake in bone lesions	Снижение SUV_{max} ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction of SUV_{max} from baseline	Повышение SUV_{max} ≥30 % от наименьших значений (≥4) ИЛИ появление новых очагов накопления ФДГ ≥30 % increase of SUV_{max} from lowest level (≥4) OR appearance of new FDG avid lesions
Асцит/выпоты/отеки Ascites/effusions/edema	Отсутствуют Absent	Улучшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE по сравнению с исходным значением Improved by 1 NCI CTCAE grade from baseline	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE по сравнению с наименьшими значениями Worsened by 1 NCI CTCAE grade from lowest grade
Легочная гипертензия Pulmonary hypertension	<40 мм рт. ст. <40 mm Hg	<40 мм рт. ст. <40 mm Hg	—
Отек диска зрительного нерва Papilledema	Отсутствует Absent	Отсутствует Absent	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE Worsened by 1 NCI CTCAE grade
DLCO	≥70 % расчетных значений ≥70 % predicted	≥70 % расчетных значений ≥70 % predicted	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE Worsened by 1 NCI CTCAE grade
Неврологический ответ Neurological response	Неврологическое улучшение: уменьшение суммы баллов по шкале ONLS на 1; уменьшение суммы баллов ≥15 % (≥10 баллов) по шкале mNIS+7 Neurologic improvement: decrease in ONLS score by 1; decrease in mNIS+7 score by ≥15 % (≥10 points)		Увеличение суммы баллов ≥15 % (≥10 баллов) по шкале mNIS+7 по сравнению с наименьшими значениями ≥15 % increase in mNIS+7 score from lowest value (≥10 points)

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордезоксиглюкоза; SUV – стандартизированный уровень накопления; NCI CTCAE – шкала токсичности. Общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений Национального института рака США; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ONLS – шкала общих ограничений полинейропатии; mNIS+7 – модифицированная шкала оценки ухудшения нейропатии.
Note. VEGF – vascular endothelial growth factor; PET/CT – positron emission tomography combined with computed tomography; FDG – fluorodeoxyglucose; SUV – standardized uptake value; NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLCO – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ONLS – The Overall Neuropathy Limitations Scale; mNIS+7 – Modified Neuropathy Impairment Score+7.

ответа, нормализацией VEGF, улучшением неврологического статуса. Одним из возможных вариантов терапии POEMS-синдрома является включение в схемы лечения иммуномодуляторов.
В проспективном исследовании II фазы J. Li и соавт. оценивали эффективность леналидомида с декса-

метазоном (Rd) у 41 пациента с POEMS-синдромом, медиана возраста 49 лет. Тяжелая полинейропатия констатирована в 7 случаях. Все пациенты получили 12 курсов Rd. При оценке гематологического ответа после проведенного лечения у 46 % достигнута полная ремиссия (ПР). Общая частота ответа по снижению

содержания VEGF составила 83 %. Неврологический ответ достигнут в 95 % случаев, по завершении курсов терапии 6 из 7 пациентов с тяжелой нейропатией смогли самостоятельно передвигаться. При анализе исходов 3-летние общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 90 и 75 % соответственно [17].

В ряде случаев у молодых пациентов с сохранным соматическим статусом рассматривается выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [1, 15]. Первое сообщение о применении высокодозного мелфалана с ауто-ТГСК опубликовано в 1998 г. V.A. Wong и N.K. Wade [18]. В последующие годы опубликована серия исследований, где оценивалась эффективность ауто-ТГСК в качестве терапии 1-й линии при POEMS-синдроме [19–21].

Данные о сравнении эффективности химиотерапии и ауто-ТГСК ограничены ретроспективными обзорами и отдельными клиническими наблюдениями. Результаты сравнительного исследования, опубликованные в 2019 г. Н. Zhao и соавт., указывают на преимущество ауто-ТГСК перед стандартным лечением. Авторы проанализировали данные пациентов с впервые выявленным POEMS-синдромом 3 групп: у 79 применялась комбинация мелфалана с дексаметазоном (MDex), 9 курсов; у 103 — леналидомидом с дексаметазоном (Rd), 12 курсов; 165 получили ауто-ТГСК без предшествующей химиотерапии. При выполнении ауто-ТГСК показана статистически значимо более высокая частота достижения ПР по сравнению с MDex: гематологическая ПР 49,7 % против 37,7 %; $p = 0,001$; нормализация VEGF 66,2 % против 38,5 %; $p = 0,001$ соответственно. В группе ауто-ТГСК частота ПР по VEGF также оказалась выше по сравнению с группой Rd: 66,2 % против 47,7 %; $p = 0,008$. В группе ауто-ТГСК 3-летняя ВБП была статистически значимо выше и составила 87,6 % против 64,9 % при терапии Rd; $p = 0,003$. При этом показатели 3-летней ОВ были высокими во всех 3 случаях: 94,4 % в группе ауто-ТГСК; 90,7 % в группе MDex; 83,1 % в группе Rd; $p = 0,079$ [22].

Результаты последующих исследований подтвердили, что применение высокодозного мелфалана с ауто-ТГСК дает преимущество в частоте достижения глубокого гематологического ответа и ответа по VEGF, а также в увеличении ВБП по сравнению с использованием в 1-й линии только химиотерапевтических схем [3–7] (табл. 3).

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток показывает высокую эффективность в комплексной терапии молодых пациентов с POEMS-синдромом. Полный гематологический ответ на 100-й день после ауто-ТГСК достигался в 33–57 % случаев. Снижение концентрации VEGF выявлено у 48–72 % пациентов. Отмечалась высокая частота достижения неврологического ответа после ауто-ТГСК — в 90–95 % случаев выявлялось его улучшение. При

терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК констатированы высокие показатели выживаемости: 5-летняя ОВ — 89–94 %; 5-летняя ВБП — 72–77 % [3–7].

В исследовании, проведенном экспертами Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), проанализирована клиническая эффективность ауто-ТГСК у 127 пациентов с POEMS-синдромом, медиана возраста 50 лет. Периферическая нейропатия в дебюте заболевания выявлялась в 100 % случаев, оценка проводилась согласно опросникам, предложенным авторами. Данные о применявшихся схемах индукционной терапии не представлены. После индукционной терапии проводилась оценка гематологического ответа у 79 % пациентов, общий ответ достигнут в 46,6 % случаев: ПР — у 5,9 % больных, частичная ремиссия (ЧР) — у 41,7 %. На 100-й день после ауто-ТГСК частота общего ответа возросла до 69,3 %: частота ПР составила 48,5 %, ЧР — 20,8 %. У всех пациентов на 100-й день отмечалось улучшение неврологической симптоматики: в 16 % случаев регрессировал болевой синдром, в 17 % — парестезия, в 19 % — увеличение подвижности, у 11 % пациентов исчезли нарушения равновесия. Долгосрочный неврологический ответ не оценивали. При анализе долгосрочных исходов 5-летняя ОВ составила 88,6 % (95 % доверительный интервал 81,5–95,8 %), 5-летняя ВБП — 74 % (95 % доверительный интервал 63,2–83,7 %) [3].

Важно отметить, что ауто-ТГСК позволяет предотвратить инвалидизацию, которая является ведущей причиной ухудшения качества жизни и основной причиной смерти у пациентов с POEMS-синдромом. Эксперты из клиники Mayo (A. D'Souza и соавт.) проанализировали результаты ауто-ТГСК у 59 пациентов в возрасте 20–70 лет, получавших лечение в период с 1999 по 2011 г. Исходно полинейропатия выявлялась в 97 % случаев. Индукционная терапия проведена 34 больным, лечение высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК без предшествующего индукционного этапа выполнено у 25 пациентов. Применялись химиотерапевтические схемы, включающие циклофосфамид, — у 14 пациентов, мелфалан — 2 случая, иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид) — 9 случаев и другие препараты (ритуксимаб, винкристин, адриамицин, азатиоприн, микофенолата мофетил, интерферон, тамоксифен, инфликсимаб) — 9 случаев. Тотальное облучение тела выполнено в 1-й линии в 17 % случаев, данные о суммарных дозах облучения не представлены. Субъективное улучшение неврологической симптоматики отмечено у 92 % пациентов уже через 3 мес после ауто-ТГСК, а максимальное улучшение неврологического статуса в виде частичного или полного регресса симптоматики наблюдалось через 3 года [6]. Авторы не применяли валидизированные шкалы, электронейромиографию (ЭНМГ) для оценки неврологического статуса больных на момент постановки диагноза и после ауто-ТГСК.

Таблица 3. Результаты исследований по оценке эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при POEMS-синдроме.

Table 3. Results of studies evaluating the efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in POEMS-syndrome

Авторы, год Authors, year	Число больных Number of patients	Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	Медиана времени до ауто- ТГСК (диапа- зон), мес Median time before auto-HSCT (range), months	5-лет- няя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя ВБП, % 5-years PFS, %	ПРн, % CRH, %	ПРv, % CRV, %	Невроло- гический ответ, % Neurologic response, %	Медиана длительности наблюдения (диапазон), мес Median follow up (range), months
A. D'Souza и соавт., 2012 [6] A. D'Souza et al., 2012 [6]	59	51 (20–70)	4,9 (2–261)	94	75	57	48	92	45 (0–149)
G. Cook и соавт., 2017 [3] G. Cook et al., 2017 [3]	127	50 (26–69)	7,5 (1–346)	89	74	57	48	—	48 (38–59)
J. Li и соавт., 2017 [4] J. Li et al., 2017 [4]	138	45 (24–66)	16 (3–199)	94	76	50	72	90	37
O. Tomkins и соавт., 2019 [5] O. Tomkins et al., 2019 [5]	42	51 (32–73)	5,5 (1–122)	90	77	33	64	95	62 (6–226)
A. Kansagra и соавт., 2022 [7] A. Kansagra et al., 2022 [7]	331	51 (18–77)	7	91	72	—	—	—	48 (3–137)

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ПРн — полный гематологический ответ; ПРv — полный ответ по фактору роста эндотелия сосудов.

Note. OS — overall survival; PFS — progression-free survival; CRH — complete hematologic response; CRV — complete vascular endothelial growth factor response.

Одними из первых шкалы для оценки неврологического дефицита применили О. Tomkins и соавт. Исследователи проанализировали данные 42 пациентов с POEMS-синдромом, медиана возраста 52 года. Ауто-ТГСК после предшествующей индукционной терапии выполнена 16 пациентам, в 25 случаях — без предшествующей индукции в 1-й линии, в 1 случае — в рецидиве. На момент установления диагноза у пациентов отмечалась выраженная неврологическая симптоматика: средний балл по шкале ONLS составил 6 (0–12), 3 пациента были прикованы к постели. Ауто-ТГСК приводила к статистически значимому улучшению неврологического статуса в виде снижения оценки по ONLS до 2 (0–8) баллов; $p < 0,01$. За время наблюдения (медиана 62 мес) неврологический ответ достигнут у 40 пациентов, в 2 случаях не удалось провести оценку по причине смерти до контрольного обследования. Авторы отмечают, что 1-е клиническое улучшение неврологической симптоматики наступает уже через 4 мес, при этом в течение нескольких лет продолжается регресс неврологического дефицита [5].

Комплексная оценка неврологического статуса проведена С. Ohwada и соавт. В ретроспективном исследовании проанализированы результаты ауто-ТГСК

у 36 пациентов с впервые диагностированным POEMS-синдромом, медиана возраста 49 лет. Индукционная терапия выполнена 34 пациентам до ауто-ТГСК, схемы включали талидомид в 70 % случаев, леналидомид — в 14 % и бортезомиб — в 14 %. Неврологическое обследование проводилось у 21 (58,3 %) пациента. Ауто-ТГСК позволила значительно уменьшить неврологические нарушения: общий показатель ONLS для нижних конечностей статистически значимо снизился в 81 % случаев через 12 мес после начала лечения и составил 2 балла против 3 баллов до ауто-ТГСК. Доля пациентов, которые смогли самостоятельно ходить (<3 баллов), возросла с 25 до 50 % к 2 годам после ауто-ТГСК. По результатам ЭНМГ отмечалось постепенное непрерывное увеличение амплитуды комплексного потенциала двигательного действия в среднем с 24 до 32 мВ и скорости моторной проводимости срединного нерва с 5 до 8 мВ к 3 годам после ауто-ТГСК [2].

Результаты представленных наблюдений демонстрируют эффективность ауто-ТГСК в программном лечении молодых соматически сохранных пациентов с POEMS-синдромом. Отмечается высокая частота достижения гематологического ответа — до 60 % случаев, практически в 50 % наблюдений нормализуется

концентрация VEGF. Отдельное внимание отводится эффективности ауто-ТГСК в достижении неврологического ответа: у 90 % пациентов отмечалось улучшение неврологического статуса по данным субъективной оценки, опросников и шкал, объективного анализа и ЭНМГ.

Цель исследования — оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении пациентов с РОEMS-синдромом.

Материалы и методы

В период с 2001 по 2023 г. в НМИЦ гематологии 687 пациентам с плазмоклеточными неоплазиями выполнена ауто-ТГСК, в 4 случаях — больным РОEMS-синдромом. Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев [1, 15]. Всем пациентам проведено неврологическое обследование, включая объективный осмотр с оценкой неврологического статуса, консультацию невролога, ЭНМГ. Перед ауто-ТГСК всем больным проведена индукционная терапия с применением иммуномодулирующих препаратов, пероральных ингибиторов протеасом или моноклональных анти-CD38 антител.

Мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови выполняли по схеме циклофосфамид

4 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг). В 1 случае применяли схему гранулоцитарный колониестимулирующий фактор + плериксафор ввиду неэффективности сбора по первоначальной схеме. Во всех случаях в качестве предтрансплантационного кондиционирования использовали мелфалан в дозе 200 мг/м². Оценку гематологического, неврологического ответа, ответа по VEGF проводили на момент завершения индукционной терапии, на 100-й день после ауто-ТГСК и при дальнейшем наблюдении согласно предложенным критериям [2]. Двум пациентам после ауто-ТГСК применяли поддерживающую терапию леналидомидом в течение 9–12 мес. В остальных случаях поддерживающую терапию не проводили.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 4 пациентов с РОEMS-синдромом: 2 женщин и 2 мужчин (табл. 4).

Возраст больных на момент дебюта заболевания составлял 45, 51, 42 и 34 года, а время от появления первых симптомов до верификации диагноза — 7, 10, 15 и 5 мес соответственно. На момент установления диагноза у всех пациентов определялась прогрессирующая двусторонняя симметричная сенсомоторная полинейропатия с поражением нижних конечностей,

Таблица 4. Характеристика пациентов с РОEMS-синдромом

Table 4. Characterization of patients with POEMS syndrome

Показатель Parameter	Клинические параметры установления диагноза Clinical parameters for diagnosis			
Номер пациента Patient number	1	2	3	4
Обязательные большие критерии Mandatory major criteria				
Полинейропатия Polyneuropathy	Нижние конечности, сфинктер мочевого пузыря Lower extremities, bladder sphincter	Нижние конечности Lower extremities	Нижние и верхние конечности Lower and upper extremities	Нижние и верхние конечности Lower and upper extremities
Моноклональный белок, г/л Monoclonal protein, g/L	G λ 12,2	A λ 2,3	G λ 3,2	G λ 3,4
Дополнительные большие критерии Other major criteria				
Очаги остеосклероза Sclerotic bone lesions	+	+	+	—
Концентрация VEGF в крови (норма 10,0–62,5), нг/мл VEGF level (reference 10.0–62.5), ng/mL	990	71	440	2200
Малые критерии Minor criteria				
Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	+	+	—	+
Лимфаденопатия Lymphadenopathy	+	+	—	+

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Parameter	Клинические параметры установления диагноза Clinical parameters for diagnosis			
Номер пациента Patient number	1	2	3	4
Эндокринопатия, концентрация Endocrinopathy, level	+ 117 пг/мл АКТГ (норма <46 пг/мл) + 117 pg/mL ACTH (reference <46 pg/mL)	—	—	+ ТТГ 12,5 мкМЕ/мл (норма 0,45–5,33 мкМЕ/мл) + TSH 12.5 µIU/mL (reference 0.45–5.33 µIU/mL)
Тромбоцитоз, ×10 ⁹ /л Thrombocytosis, ×10 ⁹ /L	+ (515)	+ (479)	—	+ (620)
Поражения кожи: Skin changes:				
акроцианоз acrocyanosis	—	+	—	+
изменения ногтевых пластин white nails	—	+	+	—
побеление пальцев рук whitening of the finger	—	+	+	—
гиперпигментация hyperpigmentation	—	+	+	—
депигментация depigmentation	—	—	+	—
гемангиомы hemangiomata	—	—	—	+
Индукционная терапия Induction therapy	4 × RCd, 2 × IxaRd	2 × CD, 6 × Rd	5 × Rd	5 × Dara-Rd
Ответ после индукции: Response after induction:				
гематологический hematologic	ЧР PR	ЧР PR	ЧР PR	ЧР PR
VEGF в крови, нг/мл VEGF level, ng/mL	ПР: 40 CR: 40	—	ЧР: 125 PR: 125	ПР: 41 CR: 41
Время от диагностики до ауто-ТГСК, мес Time from diagnosis to auto-HSCT, months	9	7	11	8
Количество заготовленных CD34 ⁺ -клеток, ×10 ⁶ /кг Number of collected CD34 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	4,3	13,2	6,2	4,4
Ответ на 100-й день после ауто-ТГСК: 100 th day auto-HSCT response:				
гематологический hematologic	ЧР PR	ПР CR	ЧР PR	ПР CR
VEGF в крови, нг/мл VEGF level, ng/mL	ПР: 50 CR: 50	ПР: 41 CR: 41	ЧР: 114 PR: 114	ПР: 80 CR: 80
Сроки наблюдения/сохранения ответа после ауто-ТГСК, мес Time of follow up/retention of response after auto-HSCT, months	9	54	42	3

Примечание. VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; RCd — леналидомид + циклофосфамид + дексаметазон; IxaRd — иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; CD — циклофосфамид + дексаметазон; Rd — леналидомид + дексаметазон; Dara-Rd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. VEGF — vascular endothelial growth factor; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; TSH — thyroid-stimulating hormone; RCd — lenalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone; IxaRd — ixazomib + lenalodomide + dexametason; CD — cyclophosphamide + dexamethasone; Rd — lenalodomide + dexametason; Dara-Rd — daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; CR — complete response; PR — partial response; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

что проявлялось онемением, болевым синдромом, нарушением ходьбы с потребностью в использовании вспомогательных средств (инвалидная коляска, ходьба с тростью на короткие дистанции, необходимость в посторонней помощи). У пациента № 1 выявлялись нарушения функции тазовых органов в виде эпизодов недержания мочи. У больного № 2 отмечались нарушения мелкой моторики, чувствительности кистей, изменение почерка, гипестезия нижних конечностей. Все пациенты на момент верификации диагноза нетрудоспособны.

В 100 % случаев по результатам ЭНМГ выявлены сенсомоторные нарушения в нервных волокнах нижних конечностей, что проявлялось в отсутствии или снижении амплитуды М- и S-ответов и увеличении их длительности при стимуляции соответствующих нервов. У пациента № 1 также наблюдались нарушения проведения сигнала по сенсорным волокнам промежуточных нервов с 2 сторон в виде уменьшения скорости и амплитуды проведения возбуждения. У пациентов № 2–4 дополнительно выявлено снижение амплитуды и скорости проведения возбуждения по нервам, иннервирующим дистальные отделы верхних конечностей.

У всех пациентов при иммунохимическом исследовании выявлена секреция моноклонального белка. Количество плазматических клеток в костном мозге при подсчете миелограммы варьировало от 1,6 до 4 %.

После этапа индукции все пациенты достигли гематологической ЧР. По данным мониторинга VEGF у 1 больного констатирована ЧР, еще у 2 — ПР, в 1 случае концентрацию VEGF после индукционной терапии не исследовали. Во всех случаях отмечено улучшение неврологического статуса в виде уменьшения слабости в нижних конечностях, увеличения подвижности.

После проведения процедуры мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток крови больным выполнена ауто-ТГСК, медиана количества перелитых CD34⁺-клеток — $4,4 (2,7–6,2) \times 10^6/\text{кг}$. Срок от момента верификации диагноза до выполнения ауто-ТГСК составил 7–11 мес (медиана 8,5 мес). Длительность миелотоксического агранулоцитоза — 7–14 дней (медиана 10 дней), медиана времени восстановления лейкоцитов и тромбоцитов — 16 дней после ауто-ТГСК.

На 100-й день после ауто-ТГСК у пациентов № 1 и 3 сохранялась ЧР, у пациентов № 2 и 4 — углубление ответа до ПР. При определении концентрации VEGF в крови после ауто-ТГСК у пациентов № 1 и 2 достигнута ПР, у пациента № 3 — ЧР. У больного № 4 отмечалось увеличение содержания VEGF на 17,5 г/л выше верхней границы нормальных значений. У всех больных отмечалось улучшение неврологического статуса: отказ или уменьшение потребности во вспомогательных средствах передвижения, улучшение походки, снижение потребности в обезболивающих препаратах.

При наблюдении в течение 9–54 мес у пациентов № 1, 2 сохраняется ответ, достигнутый после ауто-

ТГСК; у больного № 3 отмечаются углубление гематологического ответа до ПР (на сроке 1,5 года) и его сохранение при последующих контрольных обследованиях. При мониторинге VEGF в 1 случае констатирована ЧР, в 2 — ПР. Отмечается дальнейшее улучшение неврологического статуса в виде исчезновения парестезий, снижения потребности во вспомогательных средствах передвижения, восстановления трудоспособности.

При контрольной ЭНМГ, выполненной в 3 случаях, у всех пациентов выявлена положительная динамика в функциональном состоянии нервных волокон нижних конечностей в виде увеличения скорости проведения возбуждения, появления моторных ответов при стимуляции икроножных, большеберцовых нервов. У пациента № 1 зарегистрированы нормализация скорости проведения возбуждения и практически полное восстановление амплитуды S-ответа по глубоким промежуточным нервам. У пациентов № 2 и 3 дополнительно отмечено повышение амплитуды и скорости проведения возбуждения по нервам, иннервирующим дистальные отделы верхних конечностей.

Все больные продолжают наблюдаться в центре, медиана времени наблюдения 25,5 (3–54) мес.

Обсуждение

РОEMS-синдром — редкое лимфопролиферативное заболевание, сопровождаемое прогрессирующей демиелинизирующей полинейропатией, являющейся ведущей причиной ухудшения качества жизни и смерти больных. Как и множественная миелома, оно входит в группу заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального иммуноглобулина. В отличие от множественной миеломы, для которой ауто-ТГСК является стандартом терапии у молодых соматически сохраненных пациентов с доказанными во многих крупных рандомизированных исследованиях безопасностью и эффективностью, в отношении РОEMS-синдрома отсутствуют данные крупных исследований, позволяющие оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении больных.

Результаты имеющихся ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что ауто-ТГСК у пациентов с РОEMS-синдромом позволяет добиваться полного гематологического ответа и нормализации концентрации VEGF с высокой частотой: в 60 и 50 % случаев соответственно. Примерно у 90 % пациентов удается улучшить неврологический статус по результатам как субъективных, так и объективных методов исследования.

Результаты собственных наблюдений подтверждают целесообразность включения ауто-ТГСК в программное лечение больных РОEMS-синдромом. Данные оценки эффективности ауто-ТГСК в представленных клинических наблюдениях демонстрируют высокую частоту достижения гематологического ответа: 50 % ПР,

50 % ЧР на 100-й день после ауто-ТГСК, углубление ответа до ПР у 1 пациента через 1,5 года после ауто-ТГСК. Ответ по VEGF констатирован в большинстве случаев: у 2 — ПР, у 1 — ЧР, в 1 случае — увеличение концентрации на 17,5 г/л от верхней границы нормы. Несмотря на тяжелый неврологический дефицит на момент установления диагноза и значительное снижение двигательной активности, на 100-й день после ауто-ТГСК у всех пациентов отмечались улучшение

неврологической симптоматики, углубление эффекта при длительном наблюдении.

Заключение

Результаты клинических исследований, данные литературы, а также собственных наблюдений подтверждают эффективность ауто-ТГСК при включении этого метода в программную терапию соматически сохраненных молодых пациентов с РОEMS-синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98(12):1934–50. DOI: 10.1002/ajh.27081
2. Ohwada C., Sakaida E., Kawajiri-Manako C. et al. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2018;131(19):2173–6. DOI: 10.1182/blood-2017-07-795385
3. Cook G., Iacobelli S., van Biezen A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder subcommittee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102(1):160–7. DOI: 10.3324/haematol.2016.148460
4. Li J., Duan M.H., Wang C. et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017;31(6):1375–81. DOI: 10.1038/leu.2017.27
5. Tomkins O., Keddie S., Lunn M.P., D'Sa S. High-dose therapy and autologous transplantation for POEMS syndrome: effective, but how to optimise? *Br J Haematol* 2019;186(6):178–81. DOI: 10.1111/bjh.16057
6. D'Souza A., Lacy M., Gertz M. et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012;120(1):56–62. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423178
7. Kansagra A., Dispenzieri A., Fraser R. et al. Outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation in POEMS syndrome and comparison with multiple myeloma. *Blood Adv* 2022;6(13):3991–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007218
8. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J* 1956;6(2):802–5. DOI: 10.1136/bmj.2.4996.802
9. Takatsuki K., Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983;13(3):543–55. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a038909
10. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34(6):712–20. DOI: 10.1212/WNL.34.6.712
11. Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59(4):311–22. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00006
12. D'Souza A., Hayman S.R., Buadi F. et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118(17):4663–5. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362392
13. Wang C., Zhou Y.L., Cai H. et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica* 2014;99(6):78–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.102962
14. Wang C., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res* 2016;50:78–84. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.017
15. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(12):1281–301. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0061
16. Keddie S., Foldes D., Caimari F. et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2020;95(3):268–79. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009940
17. Li J., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol* 2018;93(6):803–9. DOI: 10.1002/ajh.25100
18. Wong V.A., Wade N.K. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3):452–4. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00106-8
19. Rovira M., Carreras E., Bladé J. et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;115(2):373–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03040.x
20. Jaccard A., Royer B., Bordessoule D. et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002;99(8):3057–9. DOI: 10.1182/blood.v99.8.3057
21. Dispenzieri A., Moreno-Aspitia A., Suarez G.A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104(10):3400–7. DOI: 10.1182/blood-2004-05-2046
22. Zhao H., Huang X.F., Gao X.M. et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia* 2019;33(4):1023–9. DOI: 10.1038/s41375-019-0391-2

Вклад авторов

А.В. Попова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
А.В. Абакумова, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, А.А. Старцев: сбор и обработка данных для анализа, окончательное одобрение статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.V. Popova: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solovlev: data analysis and interpretation, article writing and editing;
A.V. Abakumova, N.K. Arutyunyan, M.V. Soloveva, A.A. Startsev: data collection and processing, final article approval;
L.P. Mendeleva: concept development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0009-0008-2681-7365>
М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Ранняя токсичность высокодозного метотрексата при терапии неходжкинских лимфом у детей

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,3}, Ю.Е. Рябухина⁴, П.А. Зейналова^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 155522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²), зарекомендовал себя как один из ключевых компонентов успеха терапии неходжкинских лимфом. Обратной стороной высокой эффективности является токсичность. Даже соблюдение современных рекомендаций по сопроводительной терапии, включающих лекарственный мониторинг, своевременное введение антидота (фолинат кальция), поддержание щелочного уровня рН крови и мочи, объема инфузионной терапии, не всегда оказывается эффективным для профилактики органной токсичности МТХ. Актуальными являются исследования по определению спектра токсичности и выявлению возможных факторов прогноза развития МТХ-ассоциированной токсичности.

Цель исследования — анализ спектра непосредственных токсических явлений при терапии неходжкинских лимфом с включением высокодозного МТХ, а также определение возможных предикторов выявленной токсичности.

Материалы и методы. С 2020 по 2024 г. в исследование вошли 100 пациентов детского возраста (до 18 лет) с впервые установленным диагнозом того или иного варианта неходжкинских лимфом, терапия которым проводилась по протоколам противоопухолевого лечения (ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95 либо АККЛ-НИИ ДОГ 2003), включающим высокодозный МТХ. Проведены анализ спектра и степени токсических явлений с использованием шкал токсичности Национального института онкологии (США), статистический анализ распределения признаков и степени связи.

Результаты. Гепатотоксичность III–IV степени отмечалась у 49 % пациентов, нефротоксичность III степени — у 1 %. Гематологическая токсичность I–II степени зарегистрирована в 8 % случаев, III–IV степени — в 92 %. Нейротоксичность развилась у 9 % пациентов: I степени — у 2 %, II степени — у 1 %, III степени — у 3 %, IV степени — у 3 %. Мукозит III–IV степени развился у 30 % пациентов; инфекционные осложнения III–IV степени — у 74 %. Ни в одном случае токсичность, ассоциированная с лечением, не стала причиной нарушений временных сроков введения цитостатических агентов и летальных исходов.

У 30 % пациентов отмечалась задержка элиминации МТХ >54 ч после начала введения препарата. При анализе влияния дозы МТХ на время элиминации и частоту токсических эффектов выявлено, что чем выше дозировка препарата, тем выше частота случаев задержки элиминации МТХ и частота токсических явлений.

Заключение. Продемонстрирован спектр МТХ-индуцированной токсичности, представленный гематологической токсичностью, мукозитами, гепато-, нефро-, нейротоксичностью и инфекционными осложнениями. Задержка элиминации препарата коррелирует с повышением дозы МТХ, что, в свою очередь, ассоциировано с повышением риска развития токсических явлений.

Ключевые слова: метотрексат, неходжкинские лимфомы, токсичность

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Ранняя токсичность высокодозного метотрексата при терапии неходжкинских лимфом у детей. Онкогематология 2025;20(1):23–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Early toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in children

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev^{1,3}, Yu.E. Ryabukhina⁴, P.A. Zeynalova^{3,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 155522, Russia;

²State Research Center — A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Methotrexate (MTX), used in high doses (1000–5000 mg/m²), has proven to be one of the key components of successful therapy for non-Hodgkin's lymphomas. However, the flip side of high efficacy is its toxicity. Even adherence to modern guidelines for supportive care, including therapeutic drug monitoring, timely administration of the antidote (calcium folinate), maintaining alkaline blood and urine pH levels, and adequate hydration, does not always prevent the development of methotrexate-induced organ toxicity. Therefore, further studies of the toxicity spectrum and the identification of potential prognostic factors for organ toxicity remains relevant.

Aim. To analyze the spectrum of immediate toxic effects of non-Hodgkin's lymphomas therapy with high-dose MTX and to identify possible predictors of toxic events.

Materials and methods. From 2020 to 2024, 100 pediatric patients (under 18 years old) with primary diagnosed non-Hodgkin's lymphomas were enrolled the study and treated according to chemotherapy protocols (ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95, or ALCL-NII DOG 2003) that included high-dose MTX. The spectrum and severity of toxic events were analyzed with National Cancer Institute toxicity scales (USA), and statistical analysis of feature distribution and correlation strength was performed.

Results. Hepatotoxicity of grades 3–4 was noted in 49 % of patients, nephrotoxicity developed in 1 % and corresponded to grade 3. Hematologic toxicity of grades 1–2 was observed in 8 % of patients, and grades 3–4 – in 92 %. Neurotoxicity developed in 9 % of patients (grade 1 – in 2 %, grade 2 – in 1 %, grade 3 – in 3 %, and grade 4 – in 3 %). Mucositis of grades 3–4 occurred in 30 % of patients. Infectious complications of grades 3–4 developed in 74 % of patients. No cases of treatment timing violation or toxicity-related death were noted.

Delayed methotrexate elimination beyond 54 hours was observed in 30 % of patients. Analyzing the influence of MTX dose on drug elimination and the incidence of toxic effects found that the more MTX dose, the higher incidence of delayed MTX elimination and toxic events incidence.

Conclusion. The study demonstrated the spectrum of methotrexate-induced toxicity, including hematologic toxicity, mucositis, hepato-, nephro-, neurotoxicity, and infectious complications. Delayed drug elimination correlates with increased MTX dose, which, in turn, associated with an increased risk of toxic events.

Keywords: methotrexate, non-Hodgkin's lymphomas, toxicity

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. Early toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1):23–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-23-27>

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани и занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у пациентов детского возраста [1]. До 1970-х годов НХЛ были практически неизлечимым заболеванием. В настоящее время достигнут существенный прогресс и в экономически развитых странах выживаемость детей с НХЛ стремится к 90–100 %. Следовательно, разработанные протоколы лечения НХЛ у пациентов детского возраста обладают высокой эффективностью [2, 3].

Метотрексат (MTX), используемый в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах, в протоколах лечения НХЛ является базовым препаратом современной противоопухолевой терапии у детей с этим заболеванием. Эффективность препарата сопряжена с потенциальной токсичностью, что требует соблюдения профилактических мер, таких как своевременное введение антидота (фолинат кальция), поддержание щелочного уровня pH крови и мочи, проведение круглосуточной инфузионной терапии, терапевтического лекарственного мониторинга MTX [4]. Несмотря на известные меры профилактики, в реальной клинической практи-

ке встречаются токсические эффекты MTX: гематологическая токсичность (до 80 %), нефротоксичность (2–12 %), токсичность со стороны печени (токсический гепатит – 60 %; гипербилирубинемия – 25 %), кожи и слизистых оболочек (до 35 %), поражения легких (<0,5 %), инфекционные осложнения, а также нейротоксичность – до 20 % [5]. Таким образом, крайне актуальны исследование спектра токсических явлений, ассоциированных с терапией высокодозным MTX, и поиск дополнительных превентивных мер.

Цель исследования — анализ спектра непосредственных токсических явлений терапии НХЛ с включением высокодозного MTX, а также определение возможных предикторов выявленной токсичности.

Материалы и методы

Критерии включения

В проспективное исследование с 2020 по 2024 г. включены 100 пациентов в возрасте до 18 лет с впервые установленным диагнозом НХЛ, которым проведена терапия по программе ALL IC-BFM 2009, B-NHL-BFM 95 либо АККЛ-НИИ ДОГ 2003 в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Доза MTX

в протоколах лечения составляла 1000–5000 мг/м², введение препарата было длительным, внутривенным в течение 24 ч [6].

Описание терапевтических и сопроводительных мероприятий

Всем пациентам проводили лечение по протоколам, предполагающим введение МТХ в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах, которые определяли с учетом прогностической группы риска НХЛ. Обязательным было проведение сопроводительной терапии, которая включала гипергидратацию (3000 мл/м²/сут) с добавлением натрия бикарбоната с целевым уровнем рН мочи $\geq 7,0$ до начала, во время инфузии и до полной элиминации МТХ; введение фолината кальция в начальной дозе 15 мг/м² начиная с 42 ч от начала введения МТХ и далее каждые 6 ч до полной элиминации МТХ (при лекарственном мониторинге уровень МТХ в крови должен быть $\leq 0,25$ мкмоль/л); исключение из сопроводительной терапии препаратов, которые могут влиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, триметоприм, пробеницид, вальпроат, тимидин, дазатиниб, иматиниба мезилат, омепразол). Элиминацию МТХ считали замедленной, если концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая методом гомогенного иммуноферментного анализа, составляла $\geq 0,25$ мкмоль/л через 54 ч от начала введения МТХ.

Для регистрации побочных эффектов терапии использовали оценку состояния больного с помощью визуальных аналоговых шкал, а также лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови и мочи) в соответствии со шкалой токсичности Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) (Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0, 2018 г.).

Формирование групп исследования

Для оценки корреляционных связей сформированы группы больных по степени выраженности гематологической токсичности, гепато-, нефро-, нейротоксичности, степени мукозита и инфекционных осложнений. Кроме того, пациенты были разделены на группы в зависимости от иммунологического (Т- или В-) варианта опухоли и времени элиминации МТХ.

Статистический анализ

Статистический анализ включал описание количественных переменных с медианой и верхним/нижним квартилями, для описания качественных признаков использовали частоты распределения в рассматриваемых группах. При исследовании корреляции использовали анализ по методу Тау-в Кендалла, поскольку анализируемые данные имели порядковое ранжирование. Оценку силы взаимосвязи (качественная оценка тесноты связи) между исследуемыми параметрами

проводили по шкале Чеддока. По ней связь признаков может быть сильной (весьма высокая, высокая), средней (заметная) и слабой (умеренная и слабая). Количественную меру величины связи и соответствующую ей качественную характеристику силы связи оценивали следующим образом: 0,1–0,3 – слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–0,99 – весьма высокая. Для сравнения различий между 2 выборками, выделенными с учетом иммунологических характеристик клеточного субстрата НХЛ (Т- и В-клеточные варианты), использовали критерий Манна–Уитни. Кроме того, оценивали возраст и время элиминации МТХ.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица мужского пола – 75 %. Большинство пациентов (49 %) были в возрасте 6–12 лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту
Table 1. Distribution of patients by gender and age

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
1–3	10
4–5	6
6–12	49
13–18	34
Пол: Gender:	
мужской male	75
женский female	25

Примечание. Здесь и в табл. 2: поскольку в исследование включены 100 пациентов, n = %.
Note. Here and in the table 2: since the study included 100 patients, n = %.

Опухоли из В-клеток (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфобластная лимфома из В-клеток-предшественниц) диагностированы у 61 % пациентов; Т-клеточные НХЛ (анapластическая крупноклеточная и лимфобластная лимфома из Т-клеток-предшественниц) – у 39 %.

В соответствии с протоколом лечения доза МТХ зависела от прогностической группы риска и составляла 1000–5000 мг/м². МТХ в дозе 1000 мг/м² получили 33 % пациентов; 2000 мг/м² – 3 %; 5000 мг/м² – 64 %. При анализе времени элиминации МТХ у 30 % пациентов отмечена задержка элиминации.

Гепатотоксичность III–IV степени осложнила лечение 49 % пациентов; нефротоксичность III степени развилась у 1 %. Гематологическая токсичность I–II степени отмечена у 8 % пациентов, III–IV степени – у 92 %. Нейротоксичность отмечалась у 9 % пациентов: I степени – у 2 %; II степени – у 1 %; III степени – у 3 %;

IV степени — у 3 %. Мукозит III–IV степени развился у 30 % пациентов; инфекционные осложнения III–IV степени — у 74 %. Ни в одном случае токсичность, ассоциированная с лечением, не стала причиной нарушений временных сроков введения цитостатических агентов и летальных исходов.

При разделении пациентов на группы в зависимости от возраста и времени элиминации МТХ (U-критерий Манна–Уитни) не получено статистически значимых различий. Но при анализе взаимосвязи времени элиминации МТХ, нейротоксичности и иммунологического варианта НХЛ (Т- или В-) показано, что при В-НХЛ частота случаев длительной элиминации МТХ и признаки нейротоксичности оказались выше, чем при НХЛ из Т-клеток (χ^2 -критерий Пирсона; $p < 0,05$).

В зависимости от времени элиминации МТХ пациенты разделены на 4 группы: 1-я — достижение полной элиминации МТХ в сроки <48 ч от начала введения препарата; 2-я — $48...<54$ ч; 3-я — 54 ч; 4-я — >54 ч (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от времени элиминации метотрексата

Table 2. Distribution of patients by time of methotrexate elimination

Время элиминации, ч Elimination time, h	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
<48	20
$48...<54$	30
54	18
>54	32

Оптимальными считались сроки полной элиминации МТХ в течение 54 ч после начала его введения. Благодаря проведению всего объема сопроводительной терапии у 68 % больных достигнуты оптимальные сроки элиминации препарата. При исследовании связи времени элиминации с дозой МТХ выявлена сильная связь ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Зависимость времени элиминации от дозы метотрексата

Table 3. Dependence of elimination time on methotrexate dose

Время элиминации, ч Elimination time, h	Доза, n (%) Dose, n (%)			p
	1000 мг/м ² (n = 33) 1000 mg/m ² (n = 33)	2000 мг/м ² (n = 3) 2000 mg/m ² (n = 3)	5000 мг/м ² (n = 64) 5000 mg/m ² (n = 64)	
<48	14 (42,4)	2 (66,7)	4 (6,3)	$<0,001$
$48...<54$	12 (36,4)	0 (0)	18 (28,1)	
54	3 (9,1)	0 (0)	15 (23,4)	
>54	4 (12,1)	1 (33,3)	27 (42,2)	

Следовательно, чем больше доза МТХ, тем выше вероятность длительной элиминации препарата. Кроме того, у всех пациентов выявлена положительная статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь для пар: время элиминации МТХ и нейротоксичность, мукозит, гематологическая токсичность, что подтверждает факт более частых и выраженных побочных эффектов при длительной циркуляции МТХ в организме и замедленной элиминации препарата.

Обсуждение

Высокоэффективные программы лечения НХЛ предполагают применение высокодозного МТХ, но терапия данным препаратом сопряжена с высокой частотой побочных эффектов. В нашем исследовании наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность III–IV степени, отмеченная у 92 % пациентов; реже встречались гепатотоксичность III–IV степени (49 %), мукозит III–IV степени (30 %). Инфекционные осложнения III–IV степени развились у 74 % пациентов. Благодаря соблюдению протокола сопроводительного лечения нефротоксичность III степени развилась лишь у 1 % больных, иных проявлений нефротоксичности не отмечено.

Выявлена значимая корреляционная связь дозы МТХ с временем элиминации препарата: в группе пациентов, у которых МТХ применялся в дозе 5000 мг/м², статистически значимо чаще наблюдалась задержка элиминации препарата, что ассоциируется с более высоким риском развития гематологической токсичности, мукозита III–IV степени и инфекционных осложнений. В группе больных В-НХЛ определялся более высокий риск развития нейротоксичности при задержке элиминации МТХ, что, возможно, обусловлено большим числом пациентов с поражением центральной нервной системы в нашей работе.

Заключение

Продemonстрирована связь задержки элиминации МТХ с развивающимися токсическими явлениями.

Возможными факторами прогноза, определяющими токсические эффекты МТХ, могут быть концентрация МТХ в крови, функциональное состояние почек, а также полиморфизмы генов, кодирующих белки-транспортёры и ферменты, участвующие в метаболизме МТХ, например *ABCB1*, *ABCC4*,

SLC19A1, *SLCO1B1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *DHFR*, *CCND1*, *MTR* [7].

С учетом вариабельности развития токсических явлений, известных в настоящее время факторов прогноза недостаточно, что требует продолжения исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xavier A.C., Suzuki R., Attarbaschi A. Diagnosis and management of rare paediatric Non-Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2023;36(1):101440. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101440
2. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin–Frankfurt–Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
3. Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A. et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2963–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5827
4. Evans W.E., Abromowitch M., Crom W.R. et al. Clinical pharmacodynamic studies of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *NCI Monogr* 1987;(5):81–5. DOI: 10.1056/NEJM198602203140803
5. Feinsilber D., Leoni R.J., Siripala D et al. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018;10(1):e2040. DOI: 10.7759/cureus.2040
6. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
7. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):60–70.
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.).
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70

Вклад авторов

З.К. Симавонян: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, структурирование материала, обсуждение статьи, проверка содержания;
Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

Z.K. Simavonyan: data collection, analysis and interpretation, article writing;
T.T. Valiev: concept and design development, structuring the material, article discussion, verification of content;
Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.К. Симавонян / Z.K. Simavonyan: <https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

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 локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 30.01.2025. Представленные в работе протоколы лечения больных с включением высокодозного метотрексата соответствуют актуальным на 01.02.2025 клиническим рекомендациям Минздрава России (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3).

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 30.01.2025. Presented clinical treatment protocols with high-dose MTX correspond to the current on 01.02.2025 clinical recommendations by the Ministry of Health of Russia (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3).

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 09.12.2024. Принята к публикации: 24.01.2025. Опубликовано онлайн: 19.02.2025.

Article submitted: 09.12.2024. Accepted for publication: 24.01.2025. Published online: 19.02.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>



Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль

Е.О. Куневич¹, М.А. Михалева², О.Б. Крысюк^{2,3}, А.Н. Богданов^{3,4}, А.А. Жернякова², С.В. Волошин^{1,5}

¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9;

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Евгений Олегович Куневич kunevich17@gmail.com

Феномен клонального гемопоэза (КГ) стал объектом интенсивных исследований с 2014 г., чему способствовало развитие технологии высокопроизводительного секвенирования. С возрастом увеличивается распространенность КГ, который связан с повышенным риском онкогематологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также общей летальностью. Возникновение соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках является основным механизмом КГ, в результате которого нарушается баланс между клеточным делением и дифференцировкой, что приводит к экспансии клонов клеток с определенными генетическими изменениями.

В статье рассматривается понятие КГ и его различных форм, включая КГ неопределенного и онкогенного потенциала, а также связанные состояния, такие как идиопатическая цитопения неопределенного значения, клональная цитопения неопределенного значения и идиопатическая дисплазия неопределенного значения. КГ определяют при наличии соматических мутаций в генах миелоидной направленности (наиболее часто – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) в кроветворных клетках, которые могут присутствовать как у здоровых людей, так и у пациентов с гематологическими неоплазиями.

Подчеркнута важность разграничения различных форм КГ в зависимости от их прогностической значимости и потенциального риска трансформации в злокачественные новообразования. Мутации, связанные с КГ, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, венозных тромбозов, а также миелоидных и лимфоидных новообразований.

Отмечена необходимость разработки формализованных диагностических критериев и прогностических моделей для стратификации риска у лиц с различными формами КГ, что может значительно повлиять на подходы к диагностике и возможность терапии данных состояний.

Ключевые слова: клональный гемопоэз, цитопения, частота вариантного аллеля, секвенирование, секвенирование нового поколения, инактивация X-хромосомы, стволовая клетка, миелодиспластический синдром, злокачественное новообразование, старение

Для цитирования: Куневич Е.О., Михалева М.А., Крысюк О.Б. и др. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль. Онкогематология 2025;20(1):28–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>

The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and its prognostic role

E.O. Kunevich¹, M.A. Mikhaleva², O.B. Krysyuk^{2,3}, A.N. Bogdanov^{3,4}, A.A. Zhernyakova², S.V. Voloshin^{1,5}

¹Leningrad Regional Clinical Hospital; lit. A, Build. 1, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁴City hospital No. 40; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

⁵Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Evgeniy Olegovich Kunevich kunevich17@gmail.com

The phenomenon of clonal hematopoiesis (CH) has been the subject of intensive research since 2014, facilitated by the development of high-throughput sequencing technology. With age, the prevalence of CH increases, which is associated with an increased risk of hematological and cardiovascular diseases, as well as with overall mortality. The occurrence of somatic mutations in hematopoietic stem cells is the primary mechanism of CH, as a result of which the balance between cell division and differentiation is disrupted, which leads to the expansion of cell clones with specific genetic changes.

The article reviews the concept of CH and its various types, including clonal hematopoiesis of indeterminate and tumorigenic potential, as well as associated conditions such as idiopathic cytopenia of undetermined significance, clonal cytopenia of undetermined significance, and idiopathic dysplasia of undetermined significance. Clonal hematopoiesis is defined by the presence of somatic mutations in myeloid-related genes (commonly *DNMT3A*, *TET2*, and *ASXL1*) in hematopoietic cells, which can be present in both healthy people and patients with hematological neoplasia. The importance of distinguishing between different CH forms depending on their prognostic significance and the potential risk of transformation into malignant neoplasms is emphasized. Mutations associated with CH may increase the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, venous thrombosis, and myeloid and lymphoid neoplasms.

In conclusion, the need to develop formalized diagnostic criteria and predictive models for risk stratification in individuals with various CH forms is emphasized, which can significantly affect diagnostic approaches and the possibility of treating these conditions.

Keywords: clonal hematopoiesis, cytopenia, variant allele frequency, sequencing, next generation sequencing, X-chromosome inactivation, stem cell, myelodysplastic syndrome, malignancy, aging

For citation: Kunevich E.O., Mikhaleva M.A., Krysyuk O.B. et al. The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and its prognostic role. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):28–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>

Введение

История изучения клональности насчитывает чуть больше 60 лет [1, 2], а датой начала исследования феномена клонального гемопоэза (КГ) с широкомасштабным использованием технологии секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) считается 2014 г. Именно тогда были опубликованы результаты 3 уже ставших классическими работ, послужившие толчком к экспоненциальному росту интереса со стороны исследователей и клиницистов различных специальностей [3–5] (рис. 1).

На сегодняшний день ясно, что с возрастом увеличивается распространенность КГ, который, помимо старения, ассоциирован с повышенным риском онкогематологических, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ряда других болезней, а также с увеличением общей летальности. Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы, точные молекулярные паттерны, приводящие к клональной эволюции, до конца не определены. Дальнейшее понимание этих сложных механизмов может улучшить стратификацию пациентов на группы риска и внедрить терапевтические подходы у лиц с КГ.

Процесс злокачественной трансформации требует поэтапного возникновения разнообразных генетических изменений в ходе многочисленных клеточных делений [1, 6, 7]. У взрослого человека число лейкоцитов поддерживается благодаря делению $4,4\text{--}21,5 \times 10^4$ активированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [8, 9]. Гемопоэз — строго регулируемый процесс, который поддерживает пожизненное образование, развитие и созревание клеток крови. В физиологиче-

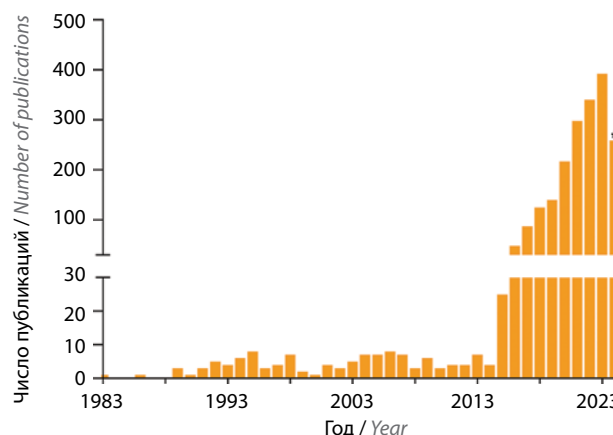


Рис. 1. Число публикаций в базе данных PubMed по поисковому запросу *clonal hematopoiesis* с 1983 г. * — январь — август 2024 г.

Fig. 1. Number of publications in the PubMed database for the “clonal hematopoiesis” query since 1983. * — January — August 2024

ских условиях ГСК делятся асимметрично, в результате чего формируются 2 дочерние клетки, обладающие различными функциональными предназначениями: 1) стволовая клетка, которая поддерживает пул ГСК; 2) клетка-предшественник, главными функциями которой являются пролиферация и дифференцировка [10]. Данный процесс имеет решающее значение для гемопоэтического гомеостаза, поскольку он поддерживает необходимое количество терминально дифференцированных клеток крови всех линий гемопоэза. Однако ГСК в зависимости от условий могут делиться симметрично, производя только стволовые или только клетки-предшественники [11, 12]. Классически ГСК дают начало непосредственно мультипотентным

предшественникам, которые по-прежнему сохраняют полный потенциал к дифференцировке, но теряют способность к самообновлению. Нижестоящие предшественники приобретают потенциал, специфичный для каждой линии гемопоэза, — в сторону миелоидной (общий миелоидный предшественник) или лимфоидной (общий лимфоидный предшественник) линии, постепенно становясь олиго-, би- и унипотентными. Зрелые клетки являются конечным этапом дифференцировки, имеют относительно короткую продолжительность жизни (за исключением некоторых клеток, например лимфоцитов памяти) и выполняют высокоспециализированные функции. Таким образом, по мере созревания ГСК их способность к пролиферации увеличивается, тогда как мультипотентность и потенциал к самообновлению снижаются [9].

Скорость приобретения соматических мутаций во время деления варьирует в зависимости от ткани и типа клеток. После рождения ГСК приобретают ~17 соматических мутаций в год, что эквивалентно ~2–3 новым кодирующим мутациям за десятилетие [8, 13, 14]. Когда какая-либо мутация повышает приспособленность ГСК, клональная экспансия может привести к явлению, известному как КГ. В нормальных физиологических условиях все ГСК вносят одинаковый вклад, тогда как при КГ 1 или несколько ГСК вызывают несбалансированную выработку большого количества клеток с непропорциональной скоростью по сравнению с другими клонами [15]. Клональность обычно указывает на популяцию родственных клеток, которые можно идентифицировать по наличию генетических изменений, таких как соматические мутации, вариации числа копий или цитогенетические аберрации [16]. Данное явление имеет линейную корреляцию с возрастом и связано с более высокими шансами развития миелоидных злокачественных новообразований (ЗНО) с риском прогрессирования 0,5–1 % в год, сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от всех причин [5, 17]. Помимо возраста, другими признанными факторами риска развития КГ у здоровых людей являются генетическая предрасположенность, курение, генотоксический стресс, образ жизни и воздействие факторов окружающей среды [17, 18].

Цель работы — систематизация накопленных данных о КГ и его сущности, а также разработка алгоритма диагностики и стратегии наблюдения за пациентами с КГ на основании данных литературы и международного опыта.

Материалы и методы

Поиск публикаций проводили в базе данных PubMed. Глубина поиска охватывала период в 12 лет (с 2012 г. по август 2024 г.), так как активное изучение КГ было лимитировано развитием технологий NGS, которое впервые применили для его изучения в 2012 г. [19]. Также изучены и обобщены списки литературы включенных публикаций. Анализ обогащения

выполнен с помощью программы Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>; дата обращения 12.08.2024), интерпретацию проводили на основании *q*-значений — скорректированных *p*-значений с учетом поправки на множественные сравнения [20–22]. Анализ данных и создание графиков выполнены с помощью GraphPad Prism v.10.1.1. Для построения графика Sankey diagram использовали онлайн-сервис SankeyMATIC (<https://sankeymatic.com/about/>; дата обращения 12.08.2024).

Параметры поиска данных литературы

Поиск проводили по терминам медицинских предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам. Для формирования поискового запроса использовали оператор OR (любое из ключевых слов). Поиск не лимитировали применением фильтров, даты публикаций ограничивали периодом с 1 января 2012 г. по 31 августа 2024 г. Таким образом, сформирован следующий поисковый запрос: “clonal hematopoiesis” [MeSH Terms] OR “clonal hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “hematopoiesis, clonal” [Title/Abstract] OR “Age-related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “Age related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “ARCH Age-related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “ARCH Age related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “CHIP Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential” [Title/Abstract] OR “Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential” [Title/Abstract] OR “Idiopathic Cytopenia* of Undetermined Significance” [Title/Abstract] OR “Clonal Cytopenia* of Undetermined Significance” [Title/Abstract] OR “CCUS Clonal Cytopenia* of Undetermined Significance” [Title/Abstract].

От инактивации X-хромосомы до клонального гемопоэза

В 1962 г. M.F. Lyon предположила, что одна из 2 X-хромосом случайным образом инактивируется в клетках развивающегося женского эмбриона [1]. Таким образом, после инактивации X-хромосомы (X-chromosome inactivation, XCI) формируется мозаичная картина из 2 популяций клеток, одна из которых экспрессирует материнские, а другая отцовские гены, связанные с X-хромосомой. Почти одновременно E. Beutler и соавт. подтвердили данную гипотезу при обследовании женщин, имеющих гетерозиготность по аллелям гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (*G6PD*) [2]. В 1965 г. опубликованы результаты исследования вариантов (А и В) *G6PD* с помощью электрофореза в 86 образцах неизмененного миометрия и 27 образцах лейомиом у 5 женщин с гетерозиготностью [23]. Авторы продемонстрировали, что все, кроме 1 образца миометрия, имели как полосы А, так и В в равных или почти равных количествах. В отличие от этого, все лейомиомы имели либо полосу А, либо полосу В, что подтверждает гипотезу происхождения опухоли из отдельных клеток. J.D. Rowley в 1973 г. с помощью флуоресценции

хинакина и окрашивания по Гимзе впервые выявил хромосомную аномалию у 9 пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, что является первым документированным случаем определения КГ [24]. В 1974 г. опубликован обзор, в котором автор обсуждает клональность опухолей гемопоэтической системы, подчеркивая важность и необходимость дальнейших исследований природы этого феномена [25]. Данная статья, наряду с результатами упомянутых исследований, дала мощный импульс развитию целого направления, что в скором времени позволило установить некоторые ключевые принципы современной онкологии [26, 27].

В дальнейшем предпринимались различные попытки изучения клональности с использованием неслучайной ХСІ: изучение полиморфизмов ДНК, связанных с дифференциально метилированными остатками между активными и неактивными Х-хромосомами [28]; амплификация полиморфной части гена фосфолипидкиназы (*PGK*), связанного с Х-хромосомой, с помощью анализа данных полимеразной цепной реакции [29]; изучение транскрипционного полиморфизма активной Х-хромосомы методом полимеразной цепной реакции [30, 31].

Исследователями на ранних этапах определены различные пропорции отклонения ХСІ от нормального теоретического распределения (1:1) у здоровых женщин, которые находились в пределах 3,7–23 % [26]. Различия в частоте неравномерного распределения ХСІ изначально объясняли разнообразием используемых аналитических методов, различными критериями отклонения и небольшими размерами исследуемых групп. Для выяснения природы наблюдаемых различий проведены исследования, в которых сравнивались паттерны ХСІ в различных тканях у одной и той же женщины. Результаты этих исследований показали, что частота отклонений в клетках крови была значительно выше, чем в других тканях [32]. Также проведены исследования по изучению ХСІ в разных возрастных группах. В 1994 г. впервые установлены возрастные различия в неравномерной ХСІ: в пожилом возрасте отмечалась значительно более высокая частота сдвига ХСІ по сравнению с детьми [33]. В другом исследовании у 295 здоровых женщин, ранжированных на 3 возрастные группы (новорожденные, 28–32 года и старше 60 лет), оценивали распределение ХСІ с помощью анализа методом полимеразной цепной реакции микросателлитного локуса в гене андрогенного рецептора (HUMARA-тест). Частота сдвига (соотношение $\geq 3:1$) у новорожденных составила 8,6 %, во 2-й группе — 16,4 %, а в группе женщин старше 60 лет — 37,9 % ($p < 0,0001$ по сравнению с новорожденными; $p = 0,064$ по сравнению с 2-й группой) [34]. Для объяснения повышенной распространенности аномалий, наблюдаемых в кроветворных клетках, предложен ряд механизмов, включая приобретенный КГ, обусловленный соматическими мутациями, стохастическое клональное

доминирование, вызванное истощением ГСК, и генетическую предрасположенность [27, 35, 36].

В 2012 г. L. Busque и соавт. провели экзомное секвенирование нейтрофилов и клеток буккального эпителия от 3 пожилых женщин с неслучайной ХСІ и обнаружили соматические мутации в генах *TET2*, *DNMT3A*, *SLC39A12*, *ERCC6* и *KIAA1919*. Расширение анализа на различные возрастные группы привело к выявлению миссенс-, нонсенс- и мутаций со сдвигом рамки считывания в гене *TET2* у 5,6 % (10/179) пожилых людей с перекосом ХСІ, при этом ни у одного из 105 пожилых людей ($n = 284$) без перекоса ХСІ и ни у одного из 96 молодых людей с неслучайной ХСІ мутации в гене *TET2* не выявлены [37]. Одновременно опубликованы результаты исследования, включившего более 50 тыс. человек, в ходе которого с использованием ДНК-микрочипов изучали крупные мозаичные хромосомные аномалии (mosaic chromosomal alterations, mCA). Эти аномалии представляют собой клональные структурные соматические изменения хромосом, такие как делеции, дупликации или нейтральные по числу копий потери гетерозиготности. Их наличие зафиксировано в небольших фракциях периферических лейкоцитов на основе данных анализа ДНК, полученной из элементов крови [38]. Клональный мозаицизм обнаружен у 2–3 % пожилых людей, а у лиц моложе 50 лет встречался менее чем в 0,5 % случаев. Кроме того, наличие крупных mCA было связано с 10-кратным увеличением риска развития онкогематологических заболеваний [39].

Совершенствование технологий NGS, а также их использование как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике послужило значимым толчком в изучении природы КГ. В 2014 г. независимо друг от друга были опубликованы результаты 3 крупных исследований с использованием технологии экзомного секвенирования образцов крови, полученных от 2728 пациентов с солидными новообразованиями, 12380 пациентов с психиатрическими расстройствами и 17182 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ССЗ [3–5]. Несмотря на различные критерии включения, идентифицированы схожие мутации более чем в 70 генах, наблюдаемые преимущественно у лиц старше 70 лет. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *TP53*, *PPM1D*, *SF3B1*. Авторы показали, что КГ обнаруживается у ≥ 10 % пожилых лиц, риск трансформации в онкогематологическое заболевание является низким и составляет около 1 % в год. У лиц с КГ риск развития злокачественного заболевания крови значительно выше по сравнению с общей популяцией, отношение рисков (hazard ratio, HR) составило 11,1–12,9, а относительный риск смертности был равен 1,4 [4, 5].

В 2015 г. определено понятие клонального гемопоэза неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), для которого характерны отсутствие морфологических признаков

гематологического новообразования или другого известного клонального состояния (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, моноклональная гаммапатия неясного значения, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз и др.), наличие соматической мутации, связанной с онкогематологическим заболеванием (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *SF3B1*, *TP53*, *CBL*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *SRSF2*, *MLL2*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1* и др.), с частотой вариантного аллеля (variant allele frequency, VAF) $\geq 2\%$ [16]. В то же время CHIP не относится к миелодиспластическим синдромам (МДС), так как для него характерны нормальные показатели крови, значительно более длительная выживаемость и низкая скорость прогрессирования в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Термин CHIP был введен для того, чтобы отличить незлокачественный КГ, который обусловлен мутациями, связанными с гемобластомами, от других форм КГ (рассмотрены далее). CHIP представляет собой один из вариантов клонального состояния крови без явных признаков злокачественности или характеристик другой клональной сущности, например пароксизмальной ночной гемоглобинурии, моноклональной гаммапатии неясного значения, моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и др. [40].

Как упомянуто выше, частота встречаемости CHIP составляет $\sim 10\text{--}20\%$ у лиц старше 70 лет, однако его распространенность в значительной степени зависит

от чувствительности метода, используемого для его обнаружения [4, 5, 41–43] (рис. 2). Так, в исследованиях 2014 г. использовали метод полноэкзомного секвенирования (whole-exome sequencing, WES) с пределом обнаружения VAF $\geq 5\%$ и VAF $\geq 3,5\%$ [4, 5]. При проведении полногеномного секвенирования нижний предел VAF составил $\geq 10\%$ [41]. Тем не менее с использованием целевых панелей генов и NGS-анализа с коррекцией ошибок, обладающего высокой чувствительностью, удалось идентифицировать мутации с низкими уровнями VAF ($>0,01\%$) практически у 100 % здоровых лиц [42, 44].

В том же году введено понятие клонального гемопоэза, связанного с возрастом (age-related clonal hematopoiesis, ARCH), при котором клональная экспансия развивается вне зависимости от типа мутации и размера аллельной нагрузки, при этом отсутствуют изменения в гемограмме и какие-либо признаки заболеваний системы крови [45].

Этиология клонального гемопоэза

Клональное кроветворение обычно возникает вследствие множественных и часто не взаимоисключающих процессов. Относительное клональное доминирование может быть обусловлено как стохастическим процессом, так и повышением приспособленности ГСК. Далее рассмотрим основные причины развития КГ.

Истощение пула стволовых клеток

С возрастом ГСК сталкиваются с потенциалом истощения, который обусловлен некоторыми морфологическими особенностями: накоплением случайных повреждений ДНК, уменьшением длины теломер, повышенной полярностью, снижением аутофагии и эпигенетическим перепрограммированием [27, 46]. Некоторые из этих процессов являются признаками гибели клетки, тогда как другие представляют собой адаптационные механизмы, обеспечивающие устойчивость и выживаемость будущих клонов.

Генетическая предрасположенность

В настоящее время *DNMT3A* и *TET2* являются признанными генами-драйверами, потеря функции любого из них приводит к увеличению способности ГСК к самообновлению. Результаты исследований на мышах продемонстрировали, что потеря функции *Dnmt3a* приводит к увеличению числа ГСК с почти бесконечной возможностью последовательной трансплантации (≥ 12 поколений регенерации) [47, 48]. Инактивация *Tet2* у мышей нарушает как ранние, так и поздние этапы кроветворения, включая миелоидную и лимфоидную дифференцировку клеток, наделяет клетки конкурентным преимуществом и в конечном итоге приводит к развитию гемобластозов [49, 50].

В настоящее время доказана генетическая предрасположенность к приобретению мутации *JAK2* V617F

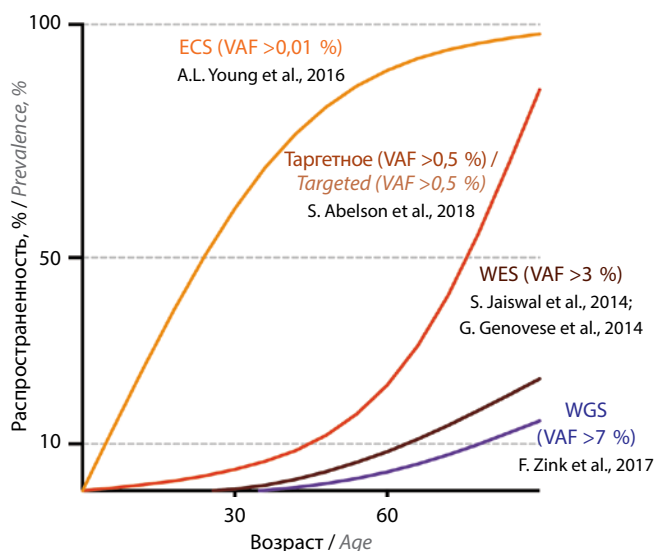


Рис. 2. Распространенность клонального гемопоэза неопределенного потенциала в зависимости от возраста и чувствительности обнаружения (для построения кривых использовали метод интерполяции сглаживающего сплайна с 4 узлами на основании данных [4, 5, 41–43]). ECS — секвенирование с коррекцией ошибок; VAF — частота вариантного аллеля; WES — полноэкзомное секвенирование; WGS — полногеномное секвенирование

Fig. 2. Prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential depending on age and detection sensitivity (curves were created using a smoothing spline interpolation method with four nodes based on data from references [4, 5, 41–43]). ECS — error correction sequencing; VAF — variant allele frequency; WES — whole exome sequencing; WGS — whole genome sequencing

при миелопролиферативных новообразованиях, которая ассоциирована с зародышевым гаплотипом (гаплотип 46/1, аллель rs10974944 [51, 52]). При изучении ARCH методом WES у 11 262 лиц показано, что некоторые случаи КГ могут возникать в результате нейтрального дрейфа в уменьшенном пуле стволовых клеток при отсутствии мутаций в генах-драйверах; также обнаружена делеция зародышевой линии в интроне 3 гена обратной транскриптазы теломеразы (*TERT*), которая предрасполагает к КГ (rs34002450) [41].

Микроокружение

Крайне важным фактором, ассоциированным с развитием КГ, является микроокружение ГСК. Установлено, что трансплантация ГСК, трансдуцированных ретровирусным вектором для стимуляции регенерации путем активации протоонкогенов костного мозга, характеризовалась олигоклональностью восстановления гемопоэза в микросреде молодых особей. Однако у старых мышей наблюдается преимущественно моноклональное восстановление гемопоэза, что подчеркивает возрастные различия в регенеративном потенциале ГСК [53]. Представленные данные демонстрируют, что стареющая костномозговая ниша оказывает отчетливое селекционное давление на доминирующие клоны ГСК, тем самым облегчая переход к моноклональности, что может быть одной из основных причин онкогенеза в пожилом возрасте.

При КГ значительно повышен риск ССЗ и хронических легочных заболеваний, что подтверждает также связь КГ с хроническим воспалением, являющимся одним из важных патогенетических факторов соматических заболеваний [4, 5, 27]. У лиц с СНП отмечены повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 β , IL-18, IL-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, IL-8, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и макрофагального колониестимулирующего фактора [54–58]. Провоспалительный фенотип СНП демонстрирует значительную гетерогенность в зависимости от драйверного гена. Например, IL-1 β и IL-18 активируются через инфламмасому и стимулируют увеличение уровня IL-6. Однако *TET2*-ассоциированный СНП приводит к повышению уровня IL-1 β , а мутации в генах *JAK2* и *SF3B1* связаны с IL-18 [54].

Генотоксическое воздействие

При определенных ятрогенных воздействиях могут происходить клональный отбор и экспансия. Результаты изучения данных 22 пациентов с ОМЛ, связанным с предшествующим лечением, показали, что у 4 больных до начала химиотерапии обнаружена точечная мутация гена *TP53* с низким значением VAF (0,003–0,7 %). Однако в ходе клонального отбора, обусловленного генотоксическим воздействием химиотерапии, отмечалось доминирование клона с мутацией *TP53*, что было также подтверждено на мышинных моделях [59].

В исследовании данных 1514 пациентов с МДС, которым выполнили аллогенную трансплантацию ГСК, продемонстрировано, что мутации в генах *TP53* и *PPM1D* чаще отмечались у пациентов с МДС, связанным с предшествующим лечением, по сравнению с больными с первичным МДС (15 % против 3 %) [60]. Это еще раз доказывает, что клоны, несущие данные мутации, пролиферируют под селективным воздействием химиотерапии. Данные мутации также обнаружены в крови у пациентов с раком яичника, легкого и ЗНО, развившимися после предшествующего химиотерапевтического и/или лучевого воздействия [61–64]. В исследовании с включением 8810 пациентов с солидными новообразованиями проводилось парное NGS (VAF $\geq 0,01$ %) образцов опухоли и периферической крови. У 25 % пациентов выявлен КГ, причем 4,5 % больных имели мутации в генах-драйверах (VAF ≥ 10 %). Клональное кроветворение было ассоциировано с возрастом, курением и предшествующей лучевой терапией, а наличие мутаций в генах-драйверах приводило к снижению общей выживаемости. Интересно, что мутации генов *PPM1D* и *TP53* (СНП) были связаны с предшествующим воздействием химиотерапии и повышенным риском трансформации в миелоидную неоплазию [18, 65]. Аналогичные данные получены при исследовании крупной китайской когорты ($n = 11\,525$; VAF $\geq 0,5$ %). Мутации, связанные с СНП, обнаружены у 9,1 % пациентов в возрасте до 40 лет и у 23,1 % пациентов старше 80 лет [66]. В исследовании данных 21 146 пациентов с различными типами онкологических заболеваний, ранее получивших 1 из видов противоопухолевого лечения (цитотоксическая, лучевая, иммунная или таргетная терапия), распространенность СНП составила 30 % при медиане VAF 5 % (2–78 %), причем в 31 % случаев имелось >1 мутации [67]. В соответствии с предыдущими данными наиболее часто отмечались мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [3–5]. Результаты исследования также продемонстрировали, что мутации в генах ответа на повреждение ДНК (*TP53*, *PPM1D* и *CHEK2*) были тесно связаны с противоопухолевым лечением. Кроме того, мутации генов *PPM1D* и *TP53* были ассоциированы с приемом производных платины, радионуклидов, ингибиторов топоизомеразы II и воздействием лучевой терапии. Наконец, авторы пришли к выводу, что среди пациентов с прогрессированием до миелоидной неоплазии (40 % с мутациями гена *TP53*) 59 % больных имели по крайней мере 1 из мутаций, присутствующих на стадии СНП, а в 91 % случаев трансформации предшествовало приобретение новых генетических событий [67].

Внутренние дефекты клеток

Мутации, связанные с СНП, также выявлены в контексте синдромов недостаточности костного мозга [68]. Наследственные синдромы недостаточности костного мозга возникают в результате мутаций в ГСК и включают синдром коротких теломер, нарушение

биогебеза рибосом (синдром Швахмана–Даймонда), увеличение повреждения ДНК (анемия Фанкони) и мутации *SAMD9/SAMD9L* (синдром MIRAGE). Мутации, случайно возникающие в ГСК, приводят к изменению клонального состава клеток крови, что способствует компенсаторным процессам, устраняющим ранее возникшие генетические дефекты [69]. Пациенты с апластической анемией, у которых получен ответ на иммуносупрессивную терапию и нет трансформации в МДС, с большей вероятностью имели соматические клоны с мутациями в наборе благоприятных генов (*BCOR* и *PIGA*). Наоборот, у пациентов, у которых развился МДС/ОМЛ, с большей вероятностью были мутации в группе неблагоприятных генов-драйверов (*DNMT3A*, *ASXL1*, *RUNX1* и др.). В целом КГ выявлен у 47 % пациентов с апластической анемией, причем чаще всего он проявлялся в форме приобретенных мутаций, частота которых увеличивалась с возрастом [70].

Старение

Кумулятивное геномное повреждение является отличительной чертой старения и в некоторой степени обусловлено стохастическими процессами [71, 72]. В целом для пожилого организма характерны некоторые особенности, такие как геномная нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушения протеостаза и усваиваемости питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение пула стволовых клеток с нарушением их функциональной активности и изменения межклеточной коммуникации [72]. Во время повторных репликаций в клетках в течение жизни естественным образом накапливаются случайные ошибки. К пожилому возрасту количество ошибок достигает критического числа, обуславливая переход от поликлонального кроветворения к олиго- или моноклональному в связи с появлением драйверных мутаций, которые обеспечивают более высокую приспособля-

емость по сравнению с клетками, несущими аллель дикого типа [67]. Кроме того, на протяжении всей жизни человека растет вероятность воздействия различных неблагоприятных факторов, которые накапливаются и оказывают более значимое кумулятивное влияние. Хроническое воспаление является характерной чертой старения [73]. Мутации генов *DNMT3A* или *TET2* — 2 наиболее распространенные эпигенетические aberrации, наблюдаемые при клональном кроветворении, связанном с возрастом и миелоидными ЗНО, инициируют провоспалительное состояние [74, 75]. Это указывает на тесную взаимосвязь нескольких факторов в патогенезе КГ.

В возрасте 60–70 лет наблюдается резкое снижение гемопоэтического клонального разнообразия, а доля циркулирующих клеток крови, полученных из отдельных гемопоэтических линий, может достигать 60 % [13, 41, 42]. Большинство клонов расширяются с постоянной скоростью, однако данные недавних исследований показывают, что клоны имеют различную кинетику роста, которая зависит от мутирующего гена и не связана с типом мутации [3, 4, 13, 76, 77]. Клоны с мутациями в генах *DNMT3A* и *TP53* демонстрируют самую медленную ежегодную скорость роста в 5 %, клональные линии с мутациями *TET2*, *ASXL1*, *PPM1D* и *SF3B1* расширяются примерно в 2 раза быстрее, а те, у которых есть мутации в факторах сплайсинга, таких как *SRSF2*, *PTPN11* и *U2AF1*, растут со средней годовой скоростью 15–20 % [76]. Таким образом, с возрастом изменяется соотношение мутирующих клонов (рис. 3). С одной стороны, это может быть обусловлено разной кинетикой роста клонов, с другой — тем, что для пожилых пациентов более характерен высококонкурентный олигоклональный тип кроветворения. Помимо быстрого роста, клоны с мутациями в генах фактора сплайсинга характеризуются плохим прогнозом, в частности при их обнаружении у пациентов с ОМЛ [78].

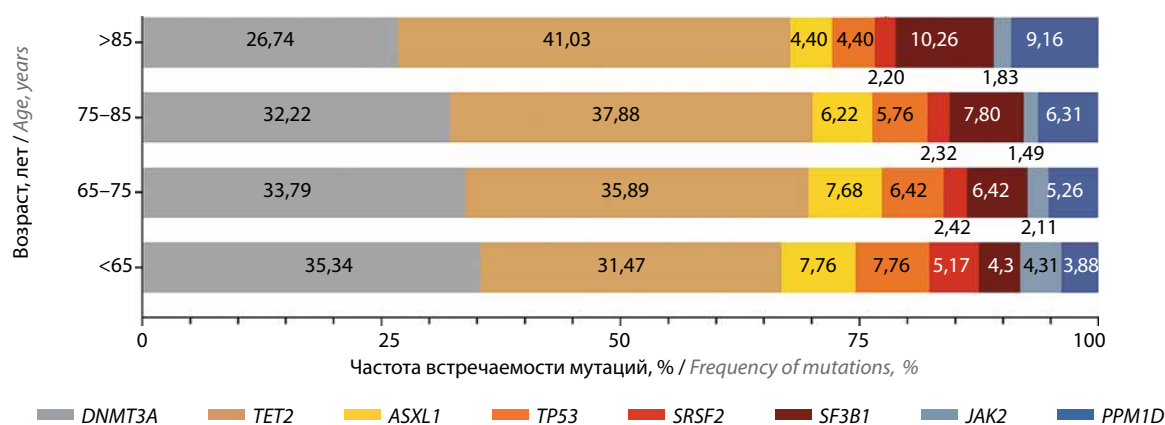


Рис. 3. Соотношение наиболее часто мутирующих драйверных генов клонального гемопоэза в разных возрастных диапазонах. Гистограмма построена на основании дополнительных материалов исследования М.А. Fabre и соавт. [76] с включением 385 человек
Fig. 3. The ratio of the most frequently mutated driver genes of clonal hematopoiesis at different age ranges. The histogram is based on supplementary material from the study by M.A. Fabre et al. [76] with the inclusion of 385 participants

Курение

Курение статистически значимо увеличивает риск развития КГ [4, 5, 41, 54, 67, 79–81]. В частности, у курильщиков вероятность носительства мутаций в драйверных генах КГ в 1,2–1,5 раза выше, чем у некурящих [54, 79]. У онкологических больных вероятность носительства мутаций в гене *ASXL1* в 2,5 раза выше среди курильщиков по сравнению с некурящими [67]. Связь мутаций потери функции *ASXL1* с курением подтверждена в исследовании 502 524 образцов (WES — 49 956; исследование однонуклеотидных полиморфизмов — 486 941) из когорты UK Biobank, а также в расширенном исследовании с дополнительным включением 173 585 пациентов из когорты Geisinger MyCode Community Health Initiative ($n = 628\,388$) [81, 82]. Курение также увеличивает вероятность носительства мутаций в гене *CHEK2* в 2 раза [67]. Несмотря на очевидную связь курения с развитием КГ, необходимы дополнительные исследования по изучению патогенетических механизмов данной ассоциации.

Метаболические расстройства

Метаболические состояния могут способствовать клональной экспансии, хотя данные неоднозначны. В исследовании, проведенном среди 8709 женщин в постменопаузе (средний возраст 66,5 года), выявлено, что у участниц с нормальным индексом массы тела ($18,5\text{--}25\text{ кг/м}^2$) риск возникновения СНР был значительно ниже (отношение шансов 0,71) по сравнению с женщинами, страдающими ожирением (индекс массы тела $>30\text{ кг/м}^2$), в полностью скорректированных моделях [83]. Напротив, результаты анализа данных 200 453 участников из когорты UK Biobank не обнаружили связи ожирения или СД 2 с СНР [79]. В то же время данные менделевского рандомизированного анализа показали, что более высокий генетически предсказанный индекс массы тела связан с увеличением размера клона ($p = 0,029$), а повышенные уровни циркулирующего апополипротеина В коррелируют с увеличением риска мутаций в гене *TET2* ($p = 0,032$) [79]. У пациентов с СД 2 отмечается повышенная вероятность обнаружения крупных mCA [84]. Количество употребляемых жиров, витаминов также может влиять на КГ [85, 86]. Связь метаболических нарушений с клонами, несущими мутацию в гене *TET2*, а также влияние витаминов А, С и D на активность ГСК и влияние перегрузки железом на развитие МДС и ОМЛ, опосредованных клонами с мутацией *SF3B1*, подтверждены во множестве исследований [56, 79, 86, 87]. Таким образом, остается актуальным вопрос о связи метаболических расстройств с клональным кроветворением.

Влияние факторов окружающей среды

Воздействие химических веществ и ионизирующего излучения изучено на предмет их связи с СНР и его мутационным профилем. При обследовании 481 спасателя, прибывшего на место катастрофы во Всемир-

ном торговом центре 11 сентября 2001 г., в сравнении с 255 сотрудниками контрольной группы обнаружено значительное увеличение риска развития КГ (отношение шансов 3,14; $p < 0,001$); преимущественно отмечались мутации в генах *DNMT3A* и *TET2*, частота которых увеличивалась с возрастом [88]. Данные наблюдений в Японии, полученные от лиц, выживших после атомной бомбардировки, без диагноза гематологического ЗНО, показали, что под воздействием радиации происходит ускорение процессов клональной экспансии клеток крови, что приводит к долгосрочному повышению циркулирующих моноцитов у лиц старше 60 лет [89]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что экзогенный генотоксический стресс приводит к отбору естественных клонов, которые содержат мутации, придающие устойчивость к токсическим агентам. Однако только наличия изолированного СНР недостаточно для инициирования клонального отбора и расширения без дополнительного влияния других факторов [90].

Изучение мутаций генов-драйверов КГ проводилось также у космонавтов: в ретроспективном анализе 14 человек выявлены 34 несинонимичные мутации в 17 драйверных генах с наибольшей частотой в генах *TP53* и *DNMT3A* [91]. Таким образом, космическая радиация может избирательно воздействовать на драйверные гены КГ аналогично влиянию лучевой терапии [67]. Особый интерес представляют данные парного анализа образцов крови космонавтов-близнецов до, во время и после космического полета. У одного космонавта обнаружена мутация в гене *TET2* (VAF 4 %), а у его брата-близнеца — 2 мутации в гене *DNMT3A* (VAF 2 и 7 %). У космонавтов КГ развился почти на 2 десятилетия раньше среднего возраста обнаружения и продемонстрировал более высокие значения аллельной нагрузки по сравнению с группой из 157 онкологических больных соответствующего возраста, получивших лучевую терапию [92]. Механизмы развития КГ обобщены на рис. 4.

Определение и сущность клонального гемопоэза

Мутации, характерные для КГ, выявляют не только у пациентов с установленным гематологическим заболеванием, но и у здоровых людей, а также у лиц с цитопениями без диагностированного заболевания крови. Поскольку носительство таких мутаций существенно повышает риск злокачественной трансформации, появилась необходимость четко разграничить эти состояния. Выделяют несколько вариантов КГ (табл. 1).

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала представляет собой состояние, для которого характерны отсутствие морфологических признаков гематологического новообразования или другого известного клонального состояния, наличие соматической мутации (≥ 1) с VAF $\geq 2\%$ ($\geq 4\%$ для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, у мужчин), связанной

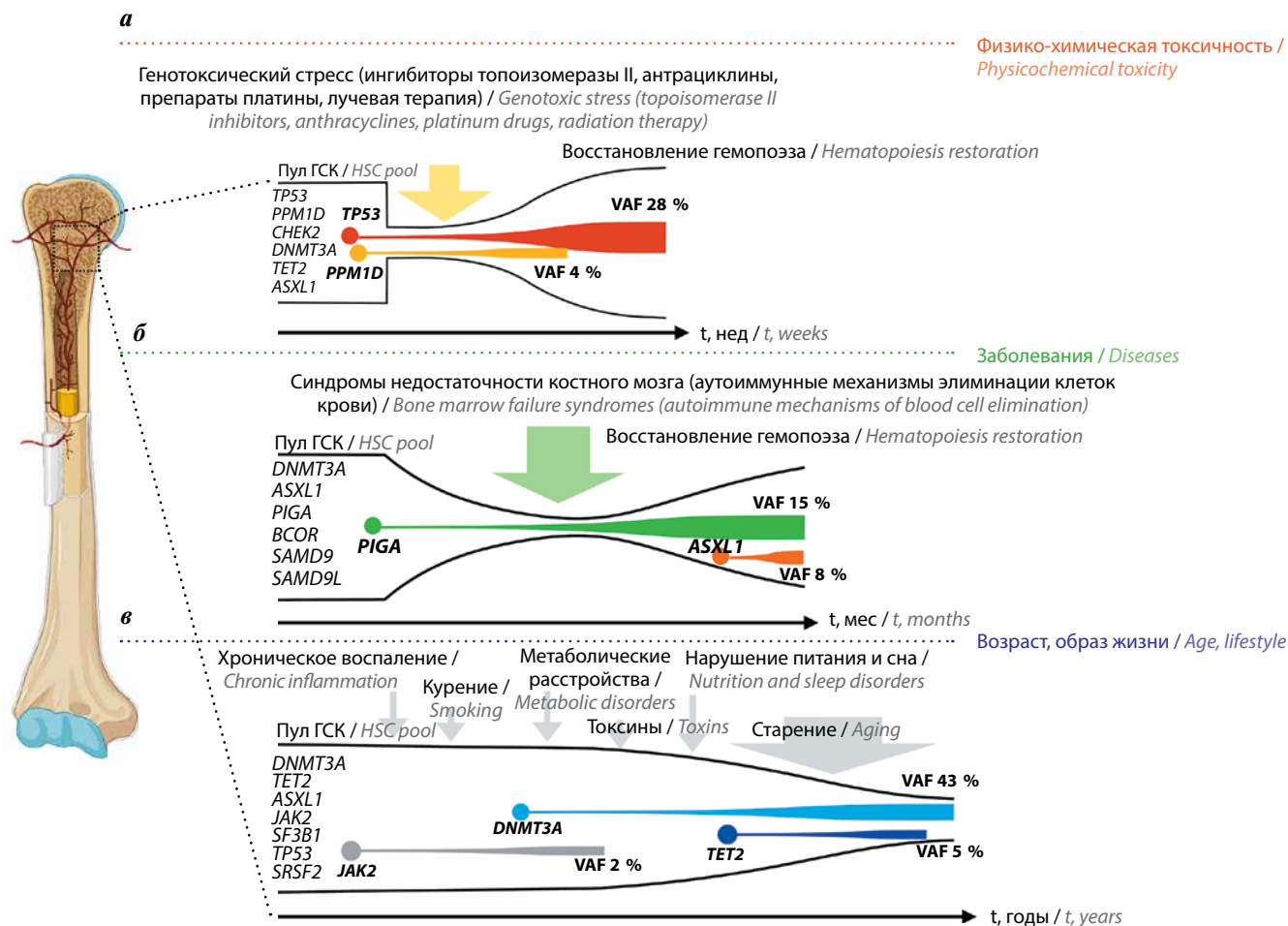


Рис. 4. Динамика и механизмы клонального отбора: а — цитотоксическая химио- и лучевая терапия вызывает острое подавление кроветворения из-за выраженной клеточной токсичности, при которой пролиферативное преимущество получают гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), устойчивые к апоптотическим сигналам; б — при иммунной недостаточности костного мозга (например, анемия Фанкони, апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.) предпочтение будет отдано как клеткам, устойчивым к аутоиммунным реакциям, так и клеткам, которые сохраняют пролиферативный потенциал в среде, обедненной нормальными предшественниками, но богатой гемопоэтическими ростовыми факторами; в — многие внешние факторы влияют на клональный отбор со старением. VAF — частота вариантного аллеля. Жирным выделены драйверные гены в пуле ГСК

Fig. 4. Dynamics and mechanisms of clonal selection: а — cytotoxic chemo- and radiotherapy lead to acute suppression of hematopoiesis due to severe cellular toxicity, in which hematopoietic stem cells (HSC) that are resistant to apoptotic signals tend to have a proliferative advantage; б — in the case of bone marrow immune deficiency (for example, Fanconi anemia, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, etc.), there is a preference for both cells to be resistant to autoimmune reactions and for cells to maintain their proliferative potential. This preference arises in an environment depleted of normal precursors yet rich in hematopoietic growth factors; в — various external factors influence clonal selection with aging. VAF — variant allele frequency. Driver genes in the HSC pool are highlighted in bold

с онкогематологическим заболеванием [16, 93–97]. Значение VAF ≥ 2 % может быть пересмотрено, если будет доказана прогностическая роль клонов меньшего размера. В табл. 2 указаны основные мутации генов-драйверов, наблюдаемых при КГ, а на рис. 5 — расчетная частота их встречаемости. Тем не менее недавно N. Bernstein и соавт. опубликовали результаты WES 200618 образцов из UK Biobank, где использовали концепцию обогащения несинонимичных мутаций по сравнению с нейтральными синонимичными (соотношение dN/dS) для идентификации генов, находящихся под положительным отбором (dN/dS > 1) [98]. Авторы обнаружили 17 дополнительных генов-драйверов КГ (ZBTB33, ZNF318, ZNF234, SPRED2, SH2B3, SRCAP, SIK3, SRSF1, CHEK2, CCDC115, CCL22, BAX, YLPM1, MYD88, MTA2, MAGEC3 и IGLL5), для которых

соотношение dN/dS составило 5–660. Недавно была представлена модель boostDM-CH (www.intogen.org/ch/boostdm; дата обращения 08.08.2024), которая использует возможности машинного обучения для идентификации драйверных и пассажирских мутаций при КГ [99].

Данные анализа онтологий с использованием набора генов (см. табл. 2) по биологическим процессам указывают на роль белковых продуктов генов CNIP в процессах регуляции транскрипции и пролиферации (рис. 6) [100, 101]. Результаты изучения сигнальных клеточных путей (источники онтологий KEGG [102, 103], Reactome [104] и WikiPathways [105, 106]) с фокусом исключительно на наиболее мутированные гены также демонстрируют обогащение путей, связанных с регуляцией процессов транскрипции (≥ 50 %) и проведением

Таблица 1. Дифференциальная диагностика нарушений гемопоэза [93, 94, 107]

Table 1. Differential diagnosis of hematopoiesis disorders [93, 94, 107]

Параметр Parameter	ARCH	CHIP	ICUS	CCUS	IDUS	МДС низкого риска Low risk MDS	МДС высокого риска High risk MDS	ОМЛ AML
Моноклональность Monoclonality	+	+	—	+	—	+	+	+
Олигоклональность Oligoclonality	—	—	+	—	+	—	—	—
VAF, % ^a	Любая Any	≥2 ^b	—	≥2 ^b	—	>10 ^c	>10 ^c	>10 ^c
Дисплазия Dysplasia	—/+ (<10 %)	—/+ (<10 %)	—/+ (<10 %)	—/+ (<10 %)	+ (≥10 %)	+ (≥10 %)	+ (≥10 %)	+/-
Цитопения ^d Cytopenia ^d	—	—	+	+	—	+	+	+/-
Количество бластных клеток в костном мозге, % Number of blast cells in bone marrow, %	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5–19	≥20 ^e
Особенности иммунофенотипа Immunophenotypic features	+/-	+/-	—/+	—	—/+	+	++	+++
Цитогенетические аномалии Cytogenetic abnormalities	+/-	+/-	—/+	—	—/+	+	++	++
Молекулярные aberrации Molecular aberrations	+	+	—	+	—	++	+++	+++
Риск прогрессирования ^f Risk of progression ^f	—/+	+/- (1 %)	+ (9 %)	++ (25 %) ^g	н/д ^h n/d ^h	++ (10–30 %)	++++ (40–70 %)	н/п n/a

^aМутации могут быть обнаружены с помощью традиционной цитогенетики, метода флуоресцентной гибридизации *in situ* или секвенирования по Сэнгеру/секвенирования нового поколения. При секвенировании VAF должна быть ≥2 %, чтобы мутация считалась диагностически значимой.

^bУ мужчин для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, VAF должна быть ≥4 %.

^cМинимальная аллельная нагрузка остается неопределенной, в качестве порогового значения установлена VAF >10 % [107, 108].

^dЦитопения любой степени тяжести считается критерием, но ее продолжительность должна быть ≥4 мес.

^e≤20 % при верификации ОМЛ с определяющими генетическими аномалиями.

^fЕжегодная скорость прогрессирования у лиц с CHIP составляет 1 % [5, 56], вероятность клональной эволюции ICUS в течение 5 лет — 9 %, а для CCUS — 25 % [109]. Риск прогрессирования МДС низкого риска в ОМЛ в течение 5 лет составляет 10–30 %, а высокого — 40–70 % [110].

^g5-летний риск прогрессирования в МДС или ОМЛ может достигать до 82 % при выявлении мутаций высокого риска и VAF ≥10 % [109, 110].

^hНет данных, вероятно, риск прогрессирования низкий.

Примечание. ARCH — клональный гемопоэз, связанный с возрастом; CHIP — клональный гемопоэз неопределенного потенциала; ICUS — идиопатическая цитопения неопределенного значения; CCUS — клональная цитопения неопределенного значения; IDUS — идиопатическая дисплазия неопределенного значения; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; VAF — частота вариантного аллеля; н/д — нет данных; н/п — не применимо.

^aMutations can be detected using traditional cytogenetics, fluorescence *in situ* hybridization, or Sanger sequencing/next-generation sequencing. When sequencing, VAF must be ≥2 % to be considered diagnostically significant.

^bIn men, for X-linked gene mutations, the VAF value should be ≥4 %.

^cThe minimum allelic load remains uncertain; VAF >10 % is set as a threshold value [107, 108].

^dCytopenia of any severity is considered a criterion, but its duration must be at least 4 months.

^e≤20 % when verifying AML with defining genetic abnormalities.

^fThe annual rate of progression in individuals with CHIP is 1 % [5, 56], the probability of clonal evolution within 5 years for ICUS is 9 %, and for CCUS is 25 % [109]. The risk of progression of low-risk MDS to AML within 5 years is 10–30 %, and high-risk MDS is 40–70 % [110].

^gThe 5-year risk of progression to MDS or AML can reach up to 82 % when high-risk mutations are present and VAF levels ≥10 % [109, 110].

^hNo data; probably, the risk of progression is low.

Note. ARCH — age-related clonal hematopoiesis; CHIP — clonal hematopoiesis of indeterminate potential; ICUS — idiopathic cytopenia of undetermined significance; CCUS — clonal cytopenia of undetermined significance; IDUS — idiopathic dysplasia of undetermined significance; MDS — myelodysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; VAF — variant allele frequency; n/d — no data; n/a — not applicable.

Таблица 2. Мутации генов-драйверов при клональном гемопоэзе по классификации Всемирной организации здравоохранения [94] и их частота встречаемости в популяции на основании данных 8 исследований, в которых суммарно методом полноэкзомного секвенирования обследовано 738 640 человек

Table 2. Mutations of driver genes in clonal hematopoiesis according to World Health Organization classification [94] and their frequency of occurrence based on the data of 8 studies, where a total of 738,640 people were examined using whole-exome sequencing

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<i>DNMT3A</i>	2	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.292–350; p.482–614 and p.634–912	NM_022552	51,57 (37,25–61,43)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>TET2</i>	4	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.1104–1481 and p.1843–2002	NM_001127208	17,67 (8,94–30,93)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>ASXL1</i>	20	Frameshift/nonsense/splice-site in exon 11–12	NM_015338	7,78 (6,76–14,01)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>JAK2</i>	9	p.V617F; missense/indel in aa range: p.536–547	NM_004972	3,19 (0,77–6,50)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>PPM1D</i>	17	Frameshift/nonsense/splice-site in exon 5/6	NM_003620	2,74 (1,43–4,64)	[4, 54, 79, 81, 111–113]
<i>SRSF2</i>	17	Missense/in-frame deletion involving P95	NM_003016	1,84 (1,14–2,77)	[4, 54, 79, 81, 111–113]
<i>TP53</i>	17	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.72; p.95–288 and p.337	NM_001126112	1,72 (1,24–4,10)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>SF3B1</i>	2	Missense in terminal HEAT domains (p.529–1201)	NM_012433	1,45 (0,94–4,02)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>GNB1</i>	1	Missense at p.K57/p.G53/p.I81	NM_002074	0,94 (0,43–2,73)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>GNAS</i>	20	Missense at p.R201	NM_016592	0,6390,30–0,99)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>CBL</i>	11	Missense in linker/RING finger domains (p.345–434)	NM_005188	0,62 (0,39–1,49)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>BRCC3</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_024332	0,50 (0,16–0,77)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>MYD88</i>	3	p.L265P	NM_005373	0,43 (0,25–1,13)	[4, 5, 111, 112]
<i>CALR</i>	12	Frameshift in exon 9	NM_004343	0,39 (0,17–0,52)	[79, 111, 112]
<i>CREBBP</i>	16	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_004380	0,37 (0,13–0,75)	[5, 54, 111–113]
<i>KRAS</i>	12	Missense at p.G12/p.G13/p.Q61/p.A146	NM_033360	0,34 (0,12–0,37)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>IDH2</i>	15	Missense at p.R140 or p.R172	NM_002168	0,32 (0,20–0,51)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>PRPF40B</i>	12	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_002641	0,31 (0,03–0,63)	[5, 54, 79, 111, 112]
<i>U2AF1</i>	21	Missense at p.S34/p.R156/p.Q157	NM_006758	0,28 (0,01–0,62)	[4, 5, 54, 79]
<i>BCORL1</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_021946	0,27 (0,10–0,64)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>CUX1</i>	7	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_181552	0,27 (0,18–0,37)	[5, 54, 111–113]
<i>NOTCH1</i>	9	Frameshift/nonsense/splice-site/missense in exon 26–34	NM_002468	0,27 (0,25–0,81)	[5, 111, 112]

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<i>BCOR</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001123385	0,26 (0,09–0,59)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>KDM6A</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_021140	0,25 (0,12–0,87)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>EZH2</i>	7	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in SET domain (p.617–732)	NM_001203247	0,23 (0,13–0,28)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>RAD21</i>	8	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_000314	0,19 (0,10–0,75)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>PHF6</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_017617	0,17 (0,02–0,18)	[5, 54, 79, 111, 112]
<i>STAG2</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_006306	0,16 (0,06–0,65)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>NRAS</i>	1	Missense at p.G12/p.G13/p.Q61	NM_002524	0,15 (0,10–0,75)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>MPL</i>	1	p.S505G, p.S505N, p.S505C, p.L510P, del513, p.W515A, p.W515R, p.W515K, p.W515S, p.W515L, p.A519T, p.A519V, p.Y591D, p.W515-518KT	NM_005933	0,14 (0,03–0,25)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>RUNX1</i>	21	Frameshift/nonsense/splice-site, p.S73F, p.H78Q, p.H78L, p.R80C, p.R80P, p.R80H, p.L85Q, p.P86L, p.P86H, p.S114L, p.D133Y, p.L134P, p.R135G, p.R135K, p.R135S, p.R139Q, p.R142S, p.A165V, p.R174Q, p.R177L, p.R177Q, p.A224T, p.D171G, p.D171V, p.D171N, p.R205W, p.R223C	NM_006265	0,14 (0,06–0,47)	[54, 79, 111–113]
<i>ZRSR2</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_005089	0,14 (0,08–0,37)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>ETV6</i>	12	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001987	0,13 (0,05–0,18)	[5, 54, 111–113]
<i>JAK3</i>	19	p.M511T, p.M511I, p.A572V, p.A572T, p.A573V, p.R657Q, p.V715I, p.V715A	NM_000215	0,12 (0,05–0,49)	[5, 111, 112]
<i>SF3A1</i>	22	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_015559	0,12 (0,12–0,21)	[5, 79, 112]
<i>SMC1A</i>	X	Missense at R96/R586	NM_004630	0,12 (0,03–0,27)	[5, 79, 111, 113]
<i>SMC3</i>	10	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_005877	0,12 (0,07–0,24)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>IDH1</i>	2	Missense at p.R132	NM_005896	0,09 (0,07–0,15)	[54, 79, 112, 113]
<i>BRAF</i>	5	Missense in aa range p.590–615; missense at p.G469	NM_004333	0,08 (0,03–0,25)	[5, 54, 79, 111, 113]
<i>CTCF</i>	16	Frameshift/nonsense/splice-site, p.R377C, p.R377H, p.P378A, p.P378L	NM_006565	0,08 (0,04–0,10)	[54, 111–113]
<i>PIGA</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001015877	0,08	[79]
<i>CSF3R</i>	1	T615A, T618I, truncating c.741–791	NM_000760	0,07	[111]
<i>GATA2</i>	3	Frameshift/nonsense/splice-site, p.R293Q, p.N317H, p.A318T, p.A318V, p.A318G, p.G320D, p.L321P, p.L321F, p.L321V, p.Q328P, p.R330Q, p.R361L, p.L359V, p.A372T, p.R384G, p.R384K	NM_001145661	0,06 (0,02–0,34)	[54, 111–113]

Окончание табл. 2
End of table 2

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<i>PTEN</i>	10	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001031698	0,06 (0,02–0,16)	[54, 111, 112]
<i>PTPN11</i>	12	Missense in aa range p.58–76 and p.491–510	NM_002834	0,03 (0,02–0,37)	[5, 54, 111–113]
<i>WT1</i>	11	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_024426	0,03 (0,01–0,04)	[54, 113]
<i>CEBPA</i>	19	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_004364	0,02 (0,02–0,03)	[79, 111, 112]
<i>CSF1R</i>	5	Missense at p.L301/p.Y969	NM_005211	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. Frameshift – мутация со сдвигом рамки считывания; missense – миссенс-мутация; nonsense – нонсенс-мутация; splice-site – мутация сайта сплайсинга. Жирным выделены гены, которые по классификации Всемирной организации здравоохранения являются общими и/или клинически значимыми при клональном гемопоэзе.
Note. Frameshift – mutation with a reading frame shift; missense – missense mutation; nonsense – nonsense mutation; splice-site – splice site mutation. Genes that, according to the World Health Organization classification, are common and/or clinically significant in clonal hematopoiesis are highlighted in bold.

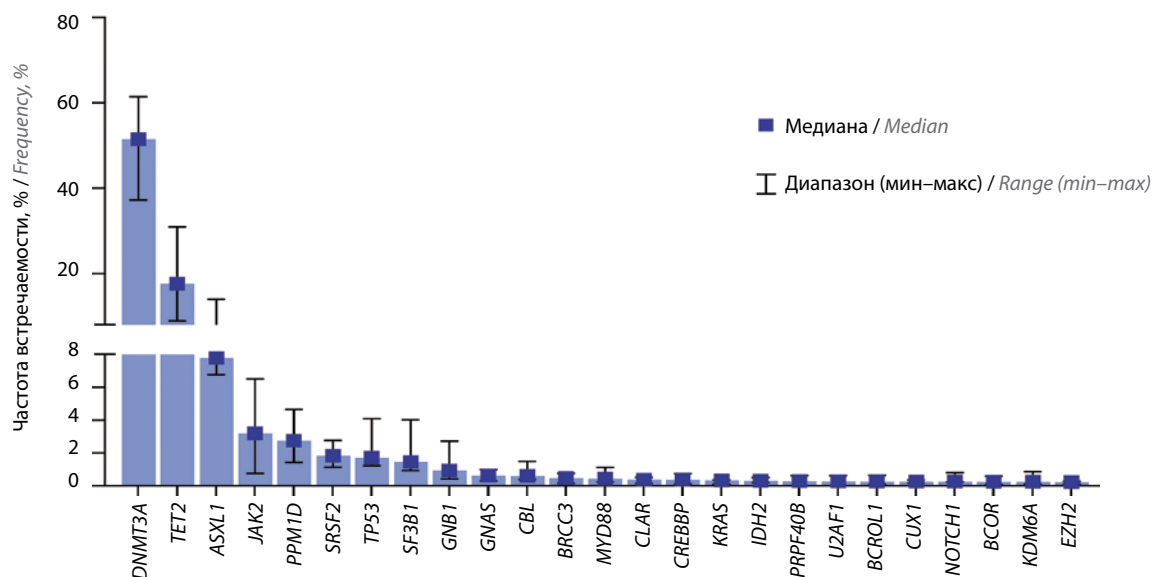


Рис. 5. Частота встречаемости мутаций 25 основных драйверных генов клонального гемопоэза по результатам полноэкзомного секвенирования пациентов [4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
Fig. 5. Frequency of mutations in 25 major driver genes of clonal hematopoiesis based on the whole exome sequencing [4, 5, 54, 79, 81, 111–113]

сигнала ростовых факторов. Драйверные гены КГ вовлечены в формирование различных фенотипов (MGI Mammalian [114, 115]), ассоциированных с аномалиями гемопоэза, и развитие заболеваний системы крови (DisGeNET [116]).

В первых 3 крупных исследованиях 2014 г. по КГ изучались мутации генов, являющихся драйверными как для миелоидных, так и для лимфоидных ЗНО [3–5]; в последующих работах акцент был смещен на изучение драйверных генов миелоидного гемопоэза. Однако в 2021 г. А. Niroula и соавт. изучили СНП у 55 385 и mCA у 420 969 лиц без гематологических ЗНО из UK Biobank и Mass General Brigham Biobank и классифицировали соматические генные мутации и mCA на

миелоидные и лимфоидные [111]. Таким образом, впервые было введено понятие лимфоидного СНП (табл. 3).

Для лимфоидного СНП (рис. 7) была характерна повышенная связь с лимфоидными ЗНО (HR 4,2; $p < 0,0001$), особенно хроническим лимфолейкозом (HR 15,7). При этом отсутствовала связь с миелоидными новообразованиями с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (HR 0,93; $p = 0,80$) или увеличением общей смертности (HR 1,16; $p = 0,591$) [111].

В зависимости от прогностической значимости соматических мутаций Р. Valent и соавт. предложили разделять КГ на СНП и клональный гемопоэз с онкогенным потенциалом (clonal hematopoiesis with oncogenic

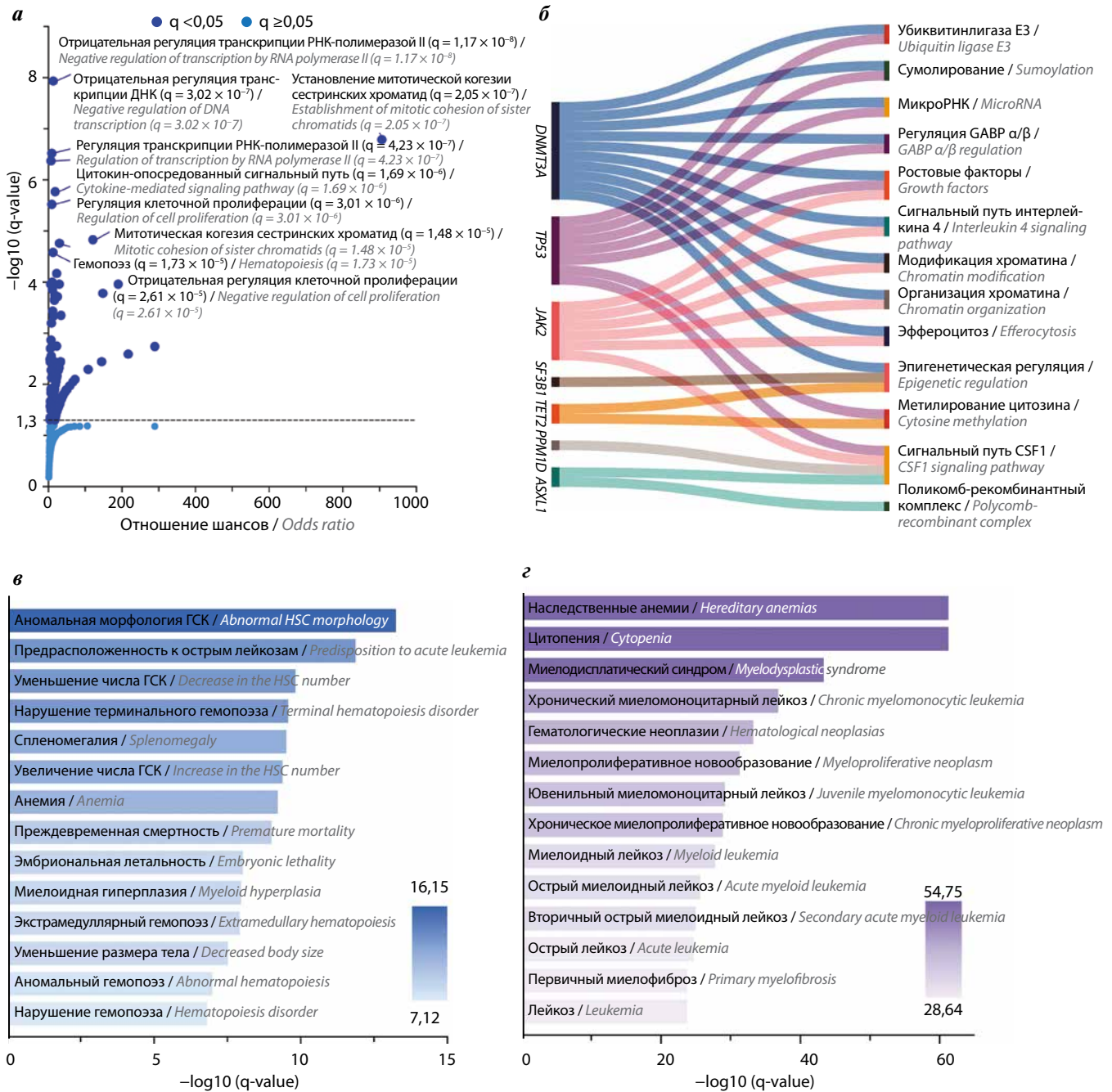


Рис. 6. Результаты анализа обогащения 48 генов клонального гемопоэза неопределенного потенциала (см. табл. 2): а — по биологическим процессам (volcano plot) [100, 101]; б — по сигнальным путям (Sankey diagram) [102–106]; в — по фенотипам [114, 115]; г — по заболеваниям [116]. Данные получены с помощью Enrichr [20–22]. ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; $-\log_{10}(q\text{-value})$ — отрицательный десятичный логарифм от q -значения (p -значение, скорректированное с учетом множественных сравнений)

Fig. 6. Results of enrichment analysis of 48 clonal hematopoiesis of indeterminate potential genes (see table 2): а — biological processes (volcano plot) [100, 101]; б — signaling pathways (Sankey diagram) [102–106]; в — phenotypes [114, 115]; г — diseases [116]. Analysis performed using Enrichr [20–22]. HSC — hematopoietic stem cell; $-\log_{10}(q\text{-value})$ — negative decimal logarithm of q -value (p -value adjusted for multiple comparisons)

potential, CHOP), при котором возникают мутации в генах, ассоциированных с миелоидными неоплазиями, усиливающие дифференцировку и пролиферацию клеток (табл. 4) [117, 118]. Лица с CHOP относятся к группе высокого риска трансформации вне зависимости от значения VAF [43, 118]. Прогностические различия между мутациями CHOP и CHIP подтверждены в исследовании данных 150 пациентов с ОМЛ,

имеющих мутацию *NPM1*. На основе анализа клональной эволюции образцов ОМЛ авторами сделан вывод, что CHIP-подобные мутации (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, а также *IDH1*, *IDH2* и *SRSF*) не влияли на общую выживаемость, в то время как обнаружение CHOP-мутаций (*FLT3 TKD*, *GATA2*, *NRAS*, *PTPN11*, *WT1*, *TP53* и *RUNX1*) отрицательно сказывалось на выживаемости (HR 5,5; $p = 0,002$) [119].

Таблица 3. Различия между миелоидным (M-CHIP) и лимфоидным (L-CHIP) клональным гемопоэзом неопределенного потенциала [111, 120]
Table 3. Differences between myeloid (M-CHIP) and lymphoid (L-CHIP) clonal hematopoiesis of indeterminate potential [111, 120]

Параметр Parameter	M-CHIP*	L-CHIP*
Распространенность CHIP в возрасте 40–70 лет, % Frequency of CHIP in adults age 40–70 years, %	5,8**	1,3**
Распространенность mCA в возрасте 40–70 лет, % Frequency of mCAs in adults age 40–70 years, %	0,4	0,8
Наиболее частые мутации CHIP Most frequent CHIP mutations	<i>DNMT3A, TET2 и ASXL1</i> (87 % всех вариантов M-CHIP) <i>DNMT3A, TET2, and ASXL1</i> (87 % of M-CHIP variants)	<i>DUSP22, FAT1, KMT2D, SYNE1 и ATM</i> (около 20 % всех вариантов L-CHIP) <i>DUSP22, FAT1, KMT2D, SYNE1, and ATM</i> (~20 % of L-CHIP variants)
Наиболее частые mCA Most frequent mCAs	LOH <i>TCL1A</i> , Del20q, LOH <i>EP300</i> , LOH <i>JAK2</i> , Del5q, Tri8	Tri12, LOH <i>ITPKB</i> , Del13q, LOH <i>MIR16-1</i> , LOH <i>NOTCH1</i> , Del10q
Стадии созревания, на которых могут происходить мутации Stages of maturation where mutations may occur	ГСК и незрелые миелоидные предшественники HSCs and immature myeloid precursors	ГСК, незрелые лимфоидные предшественники и зрелые лимфоциты HSCs, immature lymphoid precursors, and mature lymphocytes

*Для выявления M-CHIP использовалась панель из 56 генов на основании результатов ранее выполненных исследований [54, 56]; для оценки L-CHIP – панель из 235 генов, ассоциированных с патогенезом, молекулярной классификацией и клинической стратификацией лимфоидных новообразований.
 **Исключались варианты при следующих условиях: глубина покрытия <20; количество прочтений, поддерживающих вариантный аллель, <3; частота вариантного аллеля <2 %; частота аллеля gnomAD ≥0,001.
Примечание. mCA – мозаичная хромосомная aberrация; LOH – потеря гетерозиготности; Del – делеция; Tri – трисомия; ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка.
 *To identify M-CHIP, a panel of 56 genes was used based on previous studies [54, 56]; to evaluate L-CHIP, a panel of 235 genes associated with the pathogenesis, molecular classification and clinical stratification of lymphoid neoplasms was used.
 **Variants were excluded under the following conditions: coverage depth <20; number of reads supporting the variant allele <3; variant allele frequency <2 %; gnomAD allele frequency ≥0.001.
Note. mCA – mosaic chromosomal aberration; LOH – loss of heterozygosity; Del – deletion; Tri – trisomy; HSC – hematopoietic stem cell.

Случаи, когда тип мутации и величина аллельной нагрузки не имеют значения, определяют как ARCH. Для него характерно наличие соматической мутации в крови или костном мозге вне зависимости от порога VAF, типа и клинического значения мутации при отсутствии изменений в гемограмме и каких-либо признаков заболеваний системы крови [45, 96]. Предложены более формализованные диагностические критерии ARCH, согласно которым его следует определять исключительно методом NGS при следующих параметрах: 1) при покрытии >100 и <1000 VAF должна быть >2 % и <30 %; 2) при покрытии >1000 VAF может быть в диапазоне >0,5 % и < 40 % [45].

Авторы настоящего обзора не разделяют мнение исследователей из [45], поскольку предложенные критерии в некоторой степени совпадают с определением CHIP, не позволяя провести дифференциальную диагностику между 2 состояниями. Различия между CHIP и миелоидной неоплазией стираются, если у пациента обнаруживается цитопения. После исключения других причин цитопении, если пациент не соответствует критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для МДС, наиболее вероятным состоянием является

идиопатическая цитопения неопределенного значения (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS) [93, 94, 121]. Данная аббревиатура впервые предложена в 2007 г. для определения цитопении, не соответствующей критериям МДС низкого риска [122].

Идиопатическая цитопения неопределенного значения – состояние, характеризующееся цитопенией не менее чем в 1 ростке кроветворения при отсутствии диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний [93, 96]. В соответствии с 5-м изданием классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ цитопения определяется как снижение гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, абсолютное количество нейтрофилов <1,8 × 10⁹/л и уровень тромбоцитов <150 × 10⁹/л [94]. В зависимости от вида цитопении выделяют несколько вариантов ICUS (табл. 5). Прогностически разделение ICUS на подтипы остается неопределенным, однако пациенты с ICUS с би- или панцитопенией могут иметь более высокий риск трансформации по сравнению с пациентами с ICUS с анемией или нейтропенией [107]. В отношении данной группы используют подход «наблюдай и жди» с регулярным контролем клинического

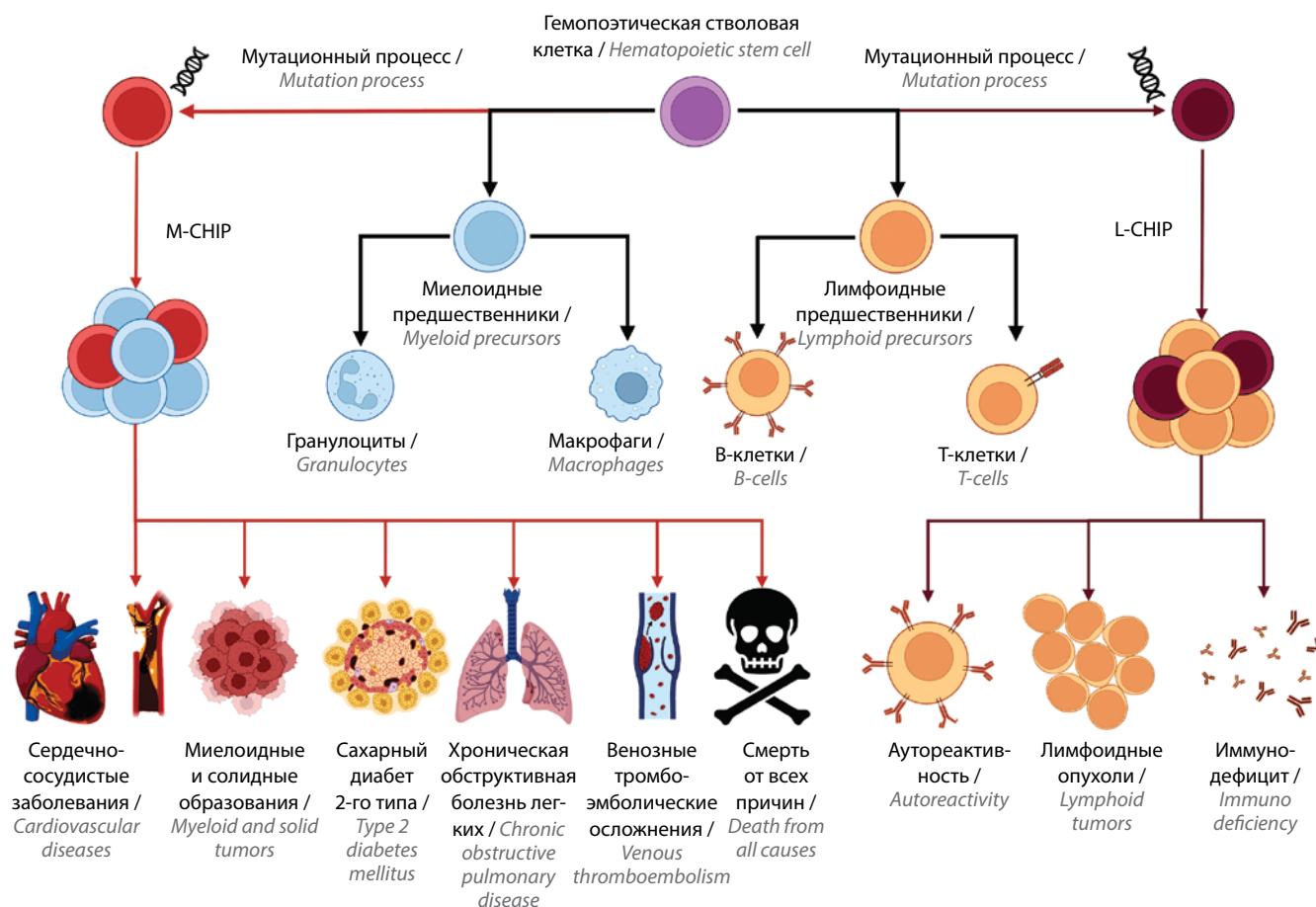


Рис. 7. Исходы миелоидного (М-CHIP) и лимфоидного (L-CHIP) клонального гемопоэза неопределенного потенциала (адаптировано из [120]). При М-CHIP соматические мутации связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, венозных тромбозов, миелоидных новообразований и с риском смерти от всех причин. При L-CHIP соматические мутации связаны с лимфоидными опухолями, аутореактивностью и иммунодефицитными состояниями

Fig. 7. Outcomes of myeloid (M-CHIP) and lymphoid (L-CHIP) clonal hematopoiesis of indeterminate potential (adapted from [120]). In M-CHIP, somatic mutations are associated with an increased risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, venous thrombosis, myeloid neoplasms, and the risk of death from all causes. In L-CHIP, somatic mutations are associated with lymphoid tumors, autoreactivity, and immunodeficiency

Таблица 4. Соматические мутации, связанные с клональным гемопоэзом с онкогенным потенциалом (адаптировано из [118])

Table 4. Somatic mutations associated with clonal hematopoiesis with oncogenic potential (adapted from [118])

Мутация Mutation	Эффект мутаций на клоны клеток Effects of the mutations on clonal cells			Миелоидная неоплазия Myeloid neoplasm
	Дифференцировка Differentiation	Пролиферация Proliferation	Онкогенез Oncogenesis	
<i>BCR-ABL1</i>	+	+	+	Ph ⁺ ХМЛ Ph ⁺ CML
<i>JAK2 V617F</i>	+	+/-	-	МПН MPN
<i>CALR</i>	+	+/-	-	МПН MPN
<i>MPL</i>	++	+/-	-	МПН MPN
<i>KIT D816V</i>	++	+/-	-	СМ SM
<i>FIP1L1-PDGFRα</i>	+	+/-	-	ХЭЛ, МПН _{eo} CEL, MPN-eo

Окончание табл. 4
End of table 4

Мутация Mutation	Эффект мутаций на клоны клеток Effects of the mutations on clonal cells			Миелоидная неоплазия Myeloid neoplasm
	Дифференцировка Differentiation	Пролиферация Proliferation	Онкогенез Oncogenesis	
RUNX1-RUNX1T1	+/-	++	+	ОМЛ AML
CBFβ-MYH11	+/-	++	+	ОМЛ AML
FLT3	+/-	+	+/-	ОМЛ AML
NPM1	-	++	+/-	ОМЛ AML
KRAS, HRAS	-	++	+	ОМЛ AML
TP53	-	+	+	МПН, ХММЛ, ОМЛ MPN, CMML, AML

Примечание. Ph⁺ — филадельфийская хромосома; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; МПН — миелопролиферативное новообразование; СМ — системный мастоцитоз; ХЭЛ — хронический эозинофильный лейкоз; МПНэо — миелопролиферативное новообразование с эозинофилией; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз.
Note. Ph⁺ — Philadelphia chromosome; CML — chronic myeloid leukemia; MPN — myeloproliferative neoplasm; SM — systemic mastocytosis; CEL — chronic eosinophilic leukemia; MPN-eo — myeloproliferative neoplasm with eosinophilia; AML — acute myeloid leukemia; CMML — chronic myelomonocytic leukemia.

Таблица 5. Варианты идиопатической цитопении неопределенного значения (ICUS) (адаптировано из [94, 107])
Table 5. Variants of idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) (adapted from [94, 107])

Вариант ICUS Variant of ICUS	Диагностические критерии Diagnostic features
ICUS-A	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая анемия (уровень гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин в течение ≥4 мес), нормальные содержание тромбоцитов и АЧН ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent anemia (hemoglobin <130 g/L in men and <120 g/L in women for at least 4 months), normal platelet counts and ANC
ICUS-N	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая нейтропения (АЧН <1,8 × 10 ⁹ /л в течение ≥4 мес), нормальные уровень гемоглобина и количество тромбоцитов ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent neutropenia (ANC <1.8 × 10 ⁹ /L for at least 4 months), normal hemoglobin and platelet counts
ICUS-T	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов <150 × 10 ⁹ /л в течение ≥4 мес), нормальные уровень гемоглобина и АЧН ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent thrombocytopenia (platelets <150 × 10 ⁹ /L for at least 4 months), normal hemoglobin and ANC
ICUS-PAN	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая би- или панцитопения (в течение ≥4 мес) ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent bi- or pan-cytopenia (for at least 4 months)

Примечание. ICUS-A — ICUS с анемией (идиопатическая анемия неопределенного значения); ICUS-N — ICUS с нейтропенией (идиопатическая нейтропения); ICUS-T — ICUS с тромбоцитопенией (идиопатическая цитопения неопределенного значения); ICUS-PAN — ICUS с би- или панцитопенией (идиопатическая би- или панцитопения неопределенного значения); МДС — миелодиспластический синдром; АЧН — абсолютное число нейтрофилов.
Note. ICUS-A — ICUS with anemia (idiopathic anemia with unknown significance); ICUS-N — ICUS with neutropenia (idiopathic neutropenia); ICUS-T — ICUS with thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenia of unknown significance); ICUS-PAN — ICUS with bi- or pan-cytopenia (idiopathic bi- or pan-cytopenia of unknown significance); MDS — myelodysplastic syndromes; ANC — absolute neutrophil count.

анализа крови в связи с относительно высоким риском прогрессирования.

Когда пациент с ICUS приобретает соматическую мутацию в гене миелоидной направленности, но при этом отсутствуют критерии МДС, диагностируют кло-

нальную цитопению неопределенного значения (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS).

Клональная цитопения неопределенного значения — состояние, определяемое как CHIP (VAF ≥2 %), для которого характерно наличие стойкой (≥4 мес)

цитопении не менее чем в 1 ростке кроветворения при отсутствии диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний, определенных критериями ВОЗ [93, 94, 96, 97, 123]. В 5-м издании классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ, а также последней редакции Международной консенсусной классификации миелоидных новообразований и острых лейкозов (International Consensus Classification, ICC) формально определены только понятия CHIP и CCUS [94, 97]. В большинстве случаев у пациентов с устойчивой цитопенией выполняют морфологические и гистологические исследования костного мозга для исключения дисплазии или бластоэ. Дисплазия может наблюдаться при различных заболеваниях, помимо МДС, в связи с чем важна не только качественная, но и количественная оценка (≥ 10 % диспластических клеток для всех линий гемопоэза) [94]. Следует отметить, что признаки дисплазии могут быть выявлены и у лиц с нормальными показателями клинического анализа крови. Таким образом, состояние, характеризующее дисплазией ≥ 1 линии при отсутствии цитопении, диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний, определенных критериями ВОЗ, называется идиопатической дисплазией неопределенного значения (idiopathic dysplasia of undetermined significance, IDUS) [93, 96].

Риск прогрессирования в миелоидную неоплазию у лиц с CCUS намного выше, чем у носителей ICUS и CHIP [4, 5]. В исследовании данных 683 пациентов с необъяснимыми цитопениями проведен NGS-анализ с использованием панели из 40 генов, ассоциированных с миелоидными новообразованиями. Авторы продемонстрировали, что 64 % пациентов имели соматическую мутацию (CHIP) по крайней мере в 1 гене. У пациентов с ICUS наблюдались более низкая частота мутаций с минимальными значениями VAF (медиана 27 %) по сравнению с пациентами с CCUS, имеющими аллельную нагрузку ≥ 30 %, и статистически значимо более высокий риск прогрессирования по сравнению с ICUS (75 % против 10 % в течение 5-летнего периода соответственно) [109]. Однако скорость прогрессирования также зависит от типа мутировавшего гена. В различных исследованиях показано, что мутации в генах сплайсинга *ASXL1*, *RUNX1* и *TP53* обеспечивают более высокую скорость прогрессирования и связаны с более коротким латентным периодом до явной диагностики МДС [124].

Когда у пациентов с КГ выявляют абсолютный и относительный моноцитоз в периферической крови ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и ≥ 10 % соответственно) и при этом отсутствуют диагностические критерии хронического миеломоноцитарного лейкоза или другого гематологического заболевания, такое состояние предложено определять как клональный моноцитоз неопределенного значения. Повышенное содержание клеток периферической крови (цитоз) при отсутствии морфологических признаков поражения костного мозга,

а также диагностических критериев гематологического заболевания условно называют клональным цитозом неопределенного значения [125].

Клональная экспансия в других тканях

Соматический мозаицизм в клетках гемопоэтической системы — всего лишь 1 пример клональной экспансии, связанной с приобретением соматических мутаций, которая происходит в каждой ткани и пропорциональна возрасту и скорости пролиферации клеток в конкретной ткани [126]. В то время как ГСК приобретают около 1 экзонной мутации каждые 10 лет [14, 95], скорость приобретения мутаций в других тканях точно не установлена, но, вероятно, имеет схожий порядок значений с учетом того, что все распространенные эпителиальные ЗНО встречаются в основном после 50 лет. При изолированном исследовании ткани пищевода от 9 здоровых лиц выявлены связанные с возрастом соматические мутации в генах, ассоциированных с ЗНО пищевода, включая *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *ARID1A* и *TP53* [127]. Аналогично при исследовании 173 образцов ткани головного мозга соматические мутации идентифицированы в 50 % образцов с наибольшей частотой в генах *DNMT3A* и *TET2* [128]. Таким образом, очевидно, что случайное накопление мутаций с течением времени, влияющее на приспособленность определенных клеток и их потомков и способствующее их клональной экспансии, вовсе не является уникальной характеристикой ГСК. Однако клональная экспансия клеток кроветворной ткани имеет особые последствия, поскольку клетки крови циркулируют в больших количествах, активно взаимодействуя с другими тканями и часто покидая пределы сосудистого русла [95].

Роль клонального гемопоэза в онкогенезе

Предложены различные гипотезы относительно механизма перехода CHIP в миелоидную неоплазию. Мутировавшие гены при CHIP способны давать пролиферативное преимущество пораженным клеткам, обеспечивая привилегированное клональное расширение. Также установлено, что риск прогрессирования у пациентов с CHIP тесно связан с аллельной нагрузкой. Действительно, носители мутаций с VAF ≥ 10 % имеют более высокий риск прогрессирования (HR 49; $p < 0,001$) по сравнению с VAF < 10 % [5]. Помимо величины аллельной нагрузки, с риском прогрессирования положительно коррелирует количество выявленных мутаций (≥ 2) [43, 129]. Кроме указанных факторов, на прогноз у пациентов с CHIP также влияет зиготность. Недавно продемонстрировано (когорты из UK Biobank; $n = 451\,190$ и BioVU; $n = 91\,335$), что комбинация мутаций, в частности *DNMT3A* R882 и *JAK2* V617F, с нейтральной по числу копий потерей гетерозиготности значительно повышает риск ЗНО крови (например, для сочетания *JAK2* V617F и 9p CN-LOH HR составило 54,76; $p < 0,001$) [130]. Молекулярные

изменения, характерные для СНПР, могут обеспечивать преимущество выживания ГСК за счет сохранения возможностей самообновления и блокирования дифференцировки (мутации генов *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) и/или потенцирования пути ответа на повреждение ДНК без активации апоптоза (*TP53*, *PPM1D*) [15].

Клоны СНПР способны проникать в микросреду солидных опухолей, что было доказано путем прямого секвенирования лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль. В 47 % (7/15) образцов опухолей, полученных от пациентов с первичным нелеченым раком молочной железы, присутствуют мутации СНПР в CD45-клетках [131]. Позже было показано, что по крайней мере 8 % диагностированных мутаций при секвенировании только образцов новообразований солидной природы, вероятно, вызваны присутствием клеток КГ [132, 133]. Мутации, которые не были обнаружены в микропрепаратах солидных опухолей, имели VAF 5–20 % и были сильно обогащены в лейкоцитах, инфильтрирующих опухоль, по сравнению с моноклеарными клетками периферической крови. Вероятно, это связано с тем, что клоны СНПР имеют преимущество в способности инфильтрировать опухоль по сравнению с другими лейкоцитами. Таким образом, для более точной интерпретации опухолевых мутаций необходимо проводить параллельное секвенирование материала из образца опухоли и периферической крови.

Связь клонального гемопоэза с соматической патологией

С момента первых исследований описана очевидная связь СНПР с ССЗ и установлено, что у носителей КГ смертность от всех причин выше на 40–50 % [5, 56, 134, 135]. В частности, риск острых коронарных синдромов одинаков как для носителей СНПР, так и для пациентов с неконтролируемой дислипидемией или курением. В исследовании с включением данных 4726 пациентов с ишемической болезнью сердца и 3529 человек контрольной группы установили, что у носителей СНПР значение HR для миокардиальных событий было в 1,9 раза выше, чем у лиц без СНПР, при анализе 2 проспективных когорт. В то же время при анализе 2 ретроспективных когорт риск оказался еще больше (HR 4,0) [56]. Впоследствии была подтверждена связь КГ с ишемическим инсультом, заболеванием периферических артерий, СД 2, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, хронической болезнью почек и печени, подагрой, остеопорозом, ANCA-ассоциированными васкулитами, воспалительными заболеваниями кишечника и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [78, 112, 113, 135–137]. Подводя итог, стоит упомянуть о недавно опубликованных результатах систематического обзора (88 исследований с числом участников 45–470 090) с метаанализом, согласно которым носители СНПР имеют повышенные риски смерти от всех причин (HR 1,34), ЗНО (HR 1,46), сердечно-сосудистых собы-

тий (HR 1,40), ишемической болезни сердца (HR 1,76), инсульта (HR 1,16), сердечной недостаточности (HR 1,27), гемобластозов (HR 4,28), рака легкого (HR 1,40), почечной недостаточности (HR 1,25) и тяжелой формы COVID-19 (HR 1,46) [138].

Стратификация риска клонального гемопоэза

Поскольку КГ и его варианты повсеместно распространены у людей в пожилом возрасте и характеризуются повышенным общим риском трансформации в онкогематологические новообразования, остается актуальным вопрос разработки прогностической модели оценки данного риска и выявления пациентов группы неблагоприятного прогноза. Исследователями из Dana-Farber Cancer Institute недавно была представлена прогностическая модель оценки риска КГ (clonal hematopoiesis risk score, CHRS), стратифицирующая пациентов на 3 группы (табл. 6, 7). Модель разработана на ретроспективных данных 193 743 здоровых участников из UK Biobank и протестирована на контрольной группе из 245 147 человек [139]. Прогностическая модель CHRS оценивает риск трансформации СНПР или CCUS в миелоидную неоплазию и включает оценку мутаций гена *DNMT3A*, наличие мутаций высокого риска (*SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *JAK2*, *RUNX1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *TP53* и *PPM1D*), ≥ 2 мутаций, VAF ≥ 20 %, возраст ≥ 65 лет, наличие CCUS вместо СНПР и эритроцитарные индексы (ширина распределения эритроцитов ≥ 15 % и средний объем эритроцита ≥ 100 фл) [139].

Другой подход к оценке риска миелоидных неоплазий у пациентов с КГ состоял в разработке мультипараметрической системы на основании данных WES 454 340 образцов из UK Biobank. В модель прогнозирования риска развития ОМЛ, МДС и миелопролиферативных новообразований (MN-predict) в течение 15 лет вошли данные о возрасте, поле, мутациях КГ, а также параметры клинического анализа крови [140]. Преимуществом MN-predict по сравнению с CHRS является ее способность учитывать риск в отношении каждого подтипа миелоидного новообразования, поскольку параметры анализа крови, такие как цитопения, могут иметь противоположное прогностическое значение в отношении риска МДС по сравнению с миелопролиферативными новообразованиями.

Актуальным остается вопрос прогнозирования исходов CCUS. По результатам многофакторного анализа данных 357 пациентов выявлено 3 ключевых неблагоприятных прогностических фактора: наличие мутаций генов сплайсинга (2 балла), количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (2,5 балла) и ≥ 2 мутаций (3 балла). Вес переменных рассчитан на основе коэффициентов из модели пропорциональных рисков Кокса, что позволило разработать шкалу риска клональной цитопении (clonal cytopenia risk score, CCRS) (табл. 8, 9). Модель CCRS позволяет стратифицировать пациентов на группы низкого ($< 2,5$ балла), промежуточного (2,5... < 5 баллов) и высокого риска (≥ 5 баллов). Шкала продемонстрировала

Таблица 6. Шкала оценки риска клонального гемопоэза [139]

Table 6. Clonal hematopoiesis risk assessment scale [139]

Переменная Variable	Значение, баллы Value, points				
	0,5	1	1,5	2	2,5
Мутация <i>DNMT3A</i> <i>DNMT3A</i> mutation	Есть Present	Нет Absent	—	—	—
Мутация высокого риска High risk mutation	—	Нет Absent	—	—	Есть Present
Число мутаций Mutation number	—	1	—	≥2	—
VAF	—	<20 %	—	≥20 %	—
RDW	—	<15 %	—	—	≥15 %
MCV	—	<100 фл <100 fl	—	—	≥100 фл ≥100 fl
Цитопения Cytopenia	—	CHIP	CCUS	—	—
Возраст Age	—	<65 лет <65 years	≥65 лет ≥65 years	—	—

Примечание. VAF — частота вариантного аллеля; RDW — ширина распределения эритроцитов; MCV — средний объем эритроцита; CHIP — клональный гемопоэз неопределенного потенциала; CCUS — клональная цитопения неопределенного значения.
Note. VAF — variant allele frequency; RDW — red cell distribution width; MCV — mean corpuscular volume; CCUS — clonal cytopenia of undetermined significance; CHIP — clonal hematopoiesis of indeterminate potential.

Таблица 7. Группы риска по шкале оценки риска клонального гемопоэза [139]

Table 7. Risk categories according to clonal hematopoiesis risk assessment scale [139]

Группа риска Risk category	Сумма баллов Score	5-летняя КЗ, % 5-year CI, %	10-летняя КЗ, % 10-year CI, %
Низкий Low	≤9,5	0,232 ± 0,0484	0,669 ± 0,0827
Промежуточный Intermediate	10–12	2,76 ± 0,482	7,83 ± 0,807
Высокий High	≥12,5	24,4 ± 4,12	52,2 ± 4,96

Примечание. Здесь и в табл. 9: КЗ — кумулятивная заболеваемость.
Note. Here and in table 9: CI — cumulative incidence.

высокую эффективность в прогнозировании 2-летней кумулятивной заболеваемости миелоидными неоплазиями: для групп низкого, среднего и высокого риска показатели составили 6,4; 14,1 и 37,2 % соответственно (Gray test; $p < 0,0001$). Валидацию CCRS провели на независимой когорте из 104 пациентов с CCUS, подтвердив ее прогностическую ценность [141].

В 2022 г. для стратификации пациентов с МДС на группы риска в зависимости от общей выживаемости и выживаемости без лейкоза предложена молекулярная международная прогностическая система оценки (International Prognostic Scoring System — Molecular, IPSS-M) [142]. Данная шкала также может использо-

ваться у лиц с CCUS, что было впервые подтверждено в ретроспективном исследовании данных 103 пациентов, которое продемонстрировало статистическую значимость различий в отношении общей выживаемости ($p < 0,0001$) и выживаемости без миелоидной неоплазии ($p < 0,0001$) [143].

Методы потенциального воздействия при клональном гемопоэзе

Исследование клональности предоставляет возможность лучше понять природу и механизмы адаптации гемопоэза в стареющем организме, а также дает представление о процессах, лежащих в основе злокачественной

трансформации. Кроме того, исследование КГ позволит лучше изучить общие механизмы возрастных соматических заболеваний, таких как хронические болезни сердца и легкого, СД 2, ЗНО. Таким образом, наличие КГ может потребовать изменений в образе жизни или потенциального медицинского вмешательства [144].

Таблица 8. Шкала риска клональной цитопении

Table 8. Clonal cytopenia risk score

Переменная Variable	Баллы Points
Мутации генов сплайсинга Splicing mutations	2
Количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ Platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$	2,5
≥ 2 мутаций ≥ 2 mutations	3

Таблица 9. Группы риска по шкале риска клональной цитопении

Table 9. Risk categories according to clonal cytopenia risk score

Группа риска Risk category	Сумма баллов Score	2-летняя КЗ, % 2-year CI, %
Низкий Low	$<2,5$	6,4
Промежуточный Intermediate	$2,5 \dots <5$	14,1
Высокий High	≥ 5	37,2

Существуют рекомендации по скринингу КГ у пациентов с необъяснимыми стойкими цитопениями (≥ 4 мес), при случайно обнаруженных соматических мутациях в ходе обследования по поводу солидных новообразований, перед аутологичной трансплантацией ГСК и CAR-T-терапией, проведением химиотерапии и терапии ингибиторами PARP, у пациентов с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями и ишемической кардиомиопатией, не объясняемыми традиционными факторами риска, а также у пациентов с наследственными предрасположенностью и синдромами недостаточности костного мозга [125].

Одной из возможных стратегий терапии для снижения риска трансформации у пациентов с КГ является перепрофилирование таргетной терапии, используемой для лечения МДС/ОМЛ, в зависимости от обнаруженной мутации. Например, при мутациях генов *IDH1/2* могут использоваться одноименные ингибиторы (энасидениб, ивосидениб и олутасидениб), подавляющие выработку онкометаболитов и способствующие дифференцировке миелоидных клеток [145]. В настоящее время энасидениб изучается в исследо-

вании I фазы для терапии CCUS с мутацией *IDH2* (NCT05102370), а ивосидениб — у лиц с CCUS и мутацией *IDH1* (NCT05030441). У пациентов с мутацией *JAK2* V617F могут использоваться одноименные ингибиторы (руксолитиниб, федратиниб), которые снижают вероятность тромбозов, уровни IL-18 и прогрессирование атеросклероза у лабораторных животных с *TET2*-CHIP [146].

Доказано, что КГ патогенетически ассоциирован с хроническим воспалением, в связи с чем эффективно может быть использована противовоспалительная терапия. Показано, что сигнализация IL-1 опосредует расширение клонального кроветворения Tet2^{+/-} при старении, а генетическая делеция рецептора IL-1, фармакологическое ингибирование сигнализации IL-1 или использование антибиотиков для подавления бактериального микробиома в модели стареющей кроветворной системы приводят к смягчению возрастных воспалительных признаков и сохранению нормальной дифференцировки клеток миелолимфопоэза [147, 148]. Канакинумаб — моноклональное антитело против IL-1 β , которое оценено в исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) на субъектах с высоким сердечно-сосудистым риском [149], в настоящее время изучается у пациентов с МДС (NCT04239157) и CCUS высокого риска (NCT05641831). В связи с тем, что сигнальный путь TGF β -SMAD, регулирующий гемопоэз, чрезмерно активируется при МДС, возможно использование луспатерцепта, связывающего лиганды TGF β , у пациентов с CCUS или IDUS [150, 151].

Для профилактики рецидивирующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с КГ может применяться колхицин в низких дозах (0,5 мг/сут) [152]. С другой стороны, согласно данным крупного исследования по изучению КГ, ингибирование IL-6 не снижает риск CC3 у носителей CHIP [82]. Другим потенциальным подходом снижения риска прогрессирования CC3 у пациентов с CHIP является использование витамина С в связи с появлением данных о его роли в восстановлении некоторых функций *TET2* [153, 154].

Мутации гена *TP53* часто встречаются при CHIP, однако молекулярные механизмы, с помощью которых мутантный белок p53 способствует расширению клона гемопоэтических клеток, в значительной степени неизвестны. S. Chen и соавт. продемонстрировали, что мутантный белок p53 взаимодействует с продуктом гена *EZH2* и усиливает его связь с хроматином, увеличивая уровни триметилирования гистона H3 в положении K27 (H3K27me3) в генах, регулирующих самообновление и дифференцировку ГСК. Кроме того, генетическое и фармакологическое ингибирование гистон-метилтрансферазы Ezh2 снижает потенциал репопуляции мутантных p53 ГСК [155]. Таким образом, у пациентов с CHIP и мутацией гена *TP53* для предотвращения прогрессирования КГ может проявлять активность селективный ингибитор Ezh2 таземетостат, одобренный

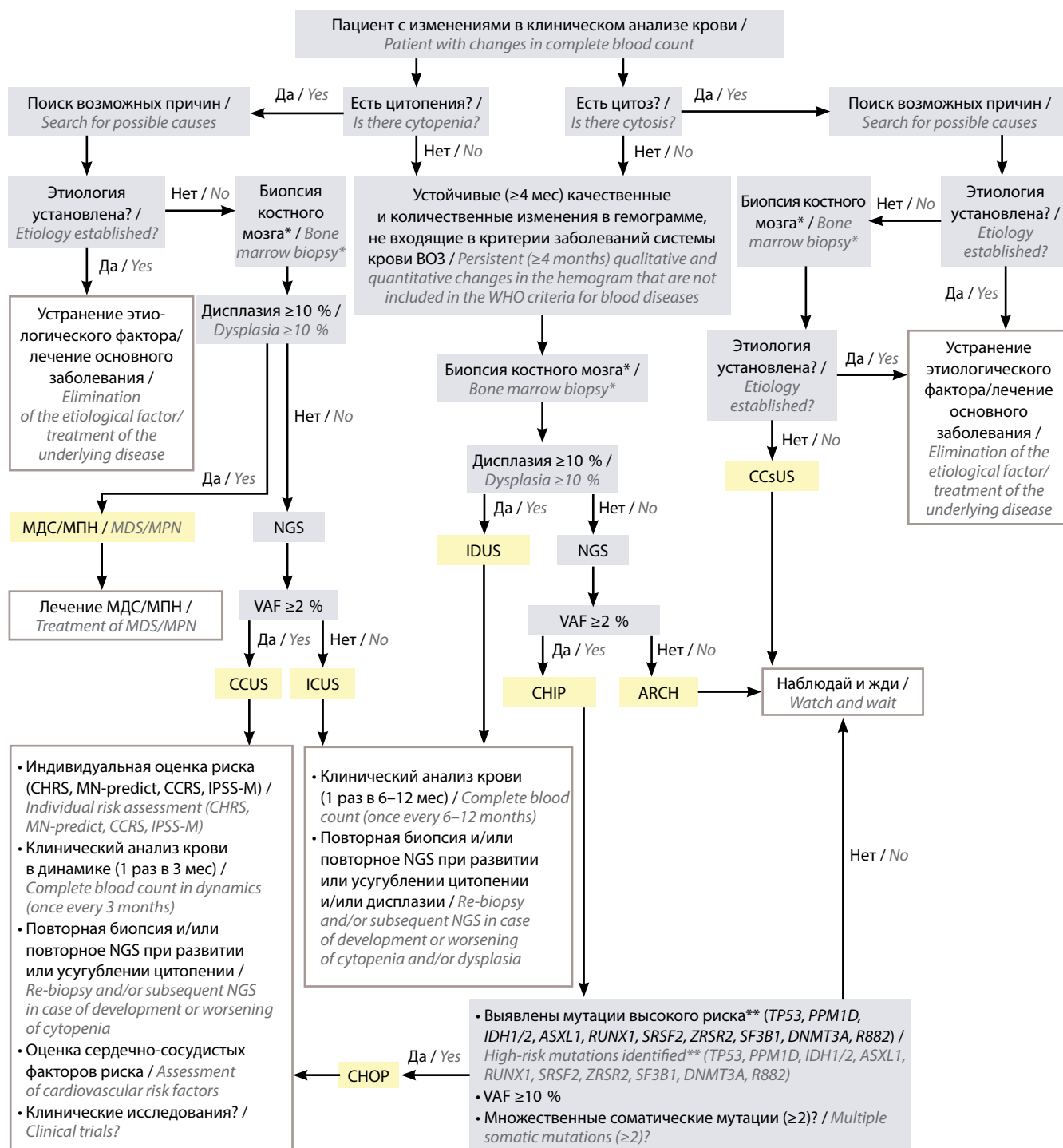


Рис. 8. Алгоритм диагностики методом секвенирования нового поколения (NGS) клональных нарушений гемопоэза и стратегия последующего наблюдения. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; МДС – миелодиспластический синдром; VAF – частота вариантного аллеля; CCUS – клональная цитопения неопределенного значения; CHRS – модель оценки риска клонального гемопоэза; CCRS – шкала риска клональной цитопении; IPSS-M – молекулярная международная прогностическая система оценки; ICUS – идиопатическая цитопения неопределенного значения; CHOP – клональный гемопоэз с онкогенным потенциалом; IDUS – идиопатическая дисплазия неопределенного значения; CHIP – клональный гемопоэз неопределенного потенциала; ARCH – связанный с возрастом клональный гемопоэз; CCsUS – клональный цитоз неопределенного значения; * – аспирационная и трепанобиопсия костного мозга проводится при нарастающей цитопении/цитозе или длительности цитопении/цитоза ≥ 4 мес; ** – в том числе соматические мутации, связанные с CHOP (см. табл. 4) [118]

Fig. 8. Algorithm for next generation sequencing (NGS) diagnostics of clonal hematopoiesis and follow-up strategy. WHO – World Health Organization; MDS – myelodysplastic syndrome; VAF – variant allele frequency; CCUS – clonal cytopenia of undetermined significance; CHRS – clonal hematopoiesis risk assessment scale; CCRS – clonal cytopenia risk score; IPSS-M – International Prognostic Scoring System – Molecular; ICUS – idiopathic cytopenia of undetermined significance; CHOP – clonal hematopoiesis of oncogenic potential; IDUS – idiopathic dysplasia of undetermined significance; CHIP – clonal hematopoiesis of indeterminate potential; ARCH – age-related clonal hematopoiesis; CCsUS – clonal cytosis of undetermined significance; * – bone marrow aspiration and trephine biopsy are performed with increasing cytopenia/cytosis or cytopenia/cytosis duration of at least 4 months; ** – including somatic mutations associated with CHOP (see table 4) [118]

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 2020 г. [155, 156].

На сегодняшний день в различных исследованиях, в том числе в рутинной клинической практике, все чаще используются таргетные панели NGS для обследования пациентов как с гематологическими, так и с солидными ЗНО (парные образцы опухоли и крови) для выяснения патогенетической роли обнаруживаемых мутаций, определения прогноза, оценки сердечно-сосудистого риска [17]. Однако до сих пор не проведено никаких проспективных исследований, специфичных для носителей СНР, в отношении мер профилактики и лечебной тактики у лиц, имеющих высокий риск прогрессирования.

На основании имеющихся данных мы предлагаем алгоритм диагностики и последующего наблюдения за пациентами с клональными нарушениями (рис. 8). Представленные рекомендации находятся в стадии разработки и будут модифицироваться по мере открытия новых закономерностей.

Заключение

Стремительные темпы усовершенствования молекулярно-генетических методов исследования привели к геномной революции, в связи с чем были не только дополнены знания о патогенезе онкогематологических заболеваний, но и открыты новые состояния, представляющие собой «предболезнь». Недавнее выделение в классификациях ВОЗ и ICC таких вариантов КГ, как СНР и ССUS, еще больше подчеркивает актуальность и прогностическую роль КГ, а также наше понимание патогенеза всех новообразований кроветворной и лимфоидной тканей.

Механизмы, посредством которых мутации, связанные с СНР, вызывают клональную экспансию

с хроническим воспалением, являются одним из центральных вопросов, остающихся без ответа. Поразительно, что 2 наиболее часто мутируемых гена при СНР — *DNMT3A* и *TET2*, кодирующих ферменты, которые являются антагонистами по своей функции в метилировании ДНК, — приводят к конвергентным фенотипам стволовых клеток. Также неясно, почему у некоторых людей наблюдается очевидный КГ при отсутствии известной драйверной мутации. Кроме того, клональная экспансия, связанная с соматическими мутациями, наблюдается не только в кроветворной системе, но и в других тканях организма благодаря уникальным особенностям циркуляции клеток крови и их способности выходить за пределы кровяного русла и взаимодействовать с другими тканями. Данные клональные изменения также накапливаются с возрастом и могут приводить к развитию солидных опухолей.

Уже доказано, что КГ ассоциируется с различной соматической патологией, включая ССЗ, СД 2 и воспалительные состояния. Носительство мутаций КГ связано с повышенным риском смерти от всех причин, особенно от ЗНО и сердечно-сосудистых событий. Эти данные подчеркивают важность разработки прогностических моделей оценки риска, таких как CHRS и MN-predict, которые помогут в выявлении пациентов с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском трансформации КГ в миелоидные неоплазии.

Мутационный процесс и клональный отбор, вероятно, являются универсальными для всех органов и тканей. Понимание причин и последствий КГ может обеспечить основу для разработки патогенетических механизмов старения в более широком смысле и мер профилактики у носителей КГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyon M.F. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;14:135–48.
2. Beutler E., Yeh M., Fairbanks V.F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962;48(1):9–16. DOI: 10.1073/pnas.48.1.9
3. Xie M., Lu C., Wang J. et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733
4. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405
5. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617
6. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
7. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E. et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–58. DOI: 10.1126/science.1235122
8. Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature* 2018;561:473–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0497-0
9. Filipek-Gorząła J., Kwiecińska P., Szade A., Szade K. The dark side of stemness — the role of hematopoietic stem cells in development of blood malignancies. *Front Oncol* 2024;14:1308709. DOI: 10.3389/fonc.2024.1308709
10. Nakamura-Ishizu A., Takizawa H., Suda T. The analysis, roles and regulation of quiescence in hematopoietic stem cells. *Development* 2014;141(24):4656–66. DOI: 10.1242/dev.106575
11. Loeffler D., Schreiner F., Wang W. et al. Asymmetric organelle inheritance predicts human blood stem cell fate. *Blood* 2022;139(13):2011–23. DOI: 10.1182/blood.2020009778
12. Loeffler D., Schroeder T. Symmetric and asymmetric activation of hematopoietic stem cells. *Curr Opin Hematol* 2021;28(4):262–8. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000644

13. Mitchell E., Spencer Chapman M., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature* 2022;606(7913):343–50. DOI: 10.1038/s41586-022-04786-y
14. Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012;150(2):264–78. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.023
15. Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018;22:157–70. DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.011
16. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747
17. Steensma D.P. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1122–30. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.002
18. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M. et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21(3):374–82.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.010
19. Giani A.M., Gallo G.R., Gianfranceschi L., Formenti G. Long walk to genomics: history and current approaches to genome sequencing and assembly. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;18:9–19. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.11.002
20. Chen E.Y., Tan C.M., Kou Y. et al. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics* 2013;14:128. DOI: 10.1186/1471-2105-14-128
21. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res* 2016;44(W1):W90–7. DOI: 10.1093/nar/gkw377
22. Xie Z., Bailey A., Kuleshov M.V. et al. Gene set knowledge discovery with Enrichr. *Curr Protoc* 2021;1(3):e90. DOI: 10.1002/cpz1.90
23. Linder D., Gartner S.M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965;150(3692):67–9. DOI: 10.1126/science.150.3692.67
24. Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290–3. DOI: 10.1038/243290a0
25. Fialkow P.J. The origin and development of human tumors studied with cell markers. *N Engl J Med* 1974;291(1):26–35. DOI: 10.1056/NEJM197407042910109
26. Busque L., Gilliland D.G. X-inactivation analysis in the 1990s: promise and potential problems. *Leukemia* 1998;12(2):128–35. DOI: 10.1038/sj.leu.2400936
27. Ayachi S., Buscarlet M., Busque L. 60 Years of clonal hematopoiesis research: from X-chromosome inactivation studies to the identification of driver mutations. *Exp Hematol* 2020;83:2–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.01.008
28. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Feinberg A.P. Use of restriction fragment length polymorphisms to determine the clonal origin of human tumors. *Science* 1985;227(4687):642–5. DOI: 10.1126/science.2982210
29. Gilliland D.G., Blanchard K.L., Levy J. et al. Clonality in myeloproliferative disorders: analysis by means of the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(15):6848–52. DOI: 10.1073/pnas.88.15.6848
30. Prchal J.T., Guan Y.L. A novel clonality assay based on transcriptional analysis of the active X chromosome. *Stem Cells* 1993;11(Suppl 1):62–5. DOI: 10.1002/stem.5530110613
31. Luhovy M., Liu Y., Belickova M. et al. A novel clonality assay based on transcriptional polymorphism of X chromosome gene p55. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995;1(2):81–7.
32. Fey M.F., Peter H.J., Hinds H.L. et al. Clonal analysis of human tumors with M27 beta, a highly informative polymorphic X chromosomal probe. *J Clin Invest* 1992;89(5):1438–44. DOI: 10.1172/JCI115733
33. Fey M.F., Liechti-Gallati S., von Rohr A. et al. Clonality and X-inactivation patterns in hematopoietic cell populations detected by the highly informative M27 beta DNA probe. *Blood* 1994;83(4):931–8.
34. Busque L., Mio R., Mattioli J. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996;88(1):59–65.
35. Sandovici I., Naumova A.K., Leppert M. et al. A longitudinal study of X-inactivation ratio in human females. *Hum Genet* 2004;115(5):387–92. DOI: 10.1007/s00439-004-1177-8
36. Kristiansen M., Knudsen G.P., Bathum L. et al. Twin study of genetic and aging effects on X chromosome inactivation. *Eur J Hum Genet* 2005;13(5):599–606. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201398
37. Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E. et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2012;44(11):1179–81. DOI: 10.1038/ng.2413
38. Testa U., Castelli G., Pelosi E. Clonal hematopoiesis: role in hematologic and non-hematologic malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022069. DOI: 10.4084/MJHID.2022.069
39. Laurie C.C., Laurie C.A., Rice K. et al. Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet* 2012;44(6):642–50. DOI: 10.1038/ng.2271
40. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366(6465):eaan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673
41. Zink F., Stacey S.N., Norddahl G.L. et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood* 2017;130(6):742–52. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769869
42. Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:12484. DOI: 10.1038/ncomms12484
43. Abelson S., Collord G., Ng S.W.K. et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 2018;559:400–4. DOI: 10.1038/s41586-018-0317-6
44. Wong W.H., Tong R.S., Young A.L., Druley T.E. Rare event detection using error-corrected DNA and RNA sequencing. *J Vis Exp* 2018;(138):57509. DOI: 10.3791/57509
45. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood* 2018;131(5):496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453
46. De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 2018;131(5):479–87. DOI: 10.1182/blood-2017-06-746412
47. Challen G.A., Sun D., Jeong M. et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet* 2011;44(1):23–31. DOI: 10.1038/ng.1009
48. Jeong M., Park H.J., Celik H. et al. Loss of Dnmt3a immortalizes hematopoietic stem cells *in vivo*. *Cell Rep* 2018;23(1):1–10. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.025
49. Moran-Crusio K., Reavie L., Shih A. et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20(1):11–24. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.001
50. Quivoron C., Couronné L., Valle D.V. et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011;20(1):25–38. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.003
51. Jones A.V., Chase A., Silver R.T. et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41(4):446–9. DOI: 10.1038/ng.334
52. Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M. et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41(4):455–9. DOI: 10.1038/ng.342
53. Väs V., Senger K., Dörr K. et al. Aging of the microenvironment influences clonality in hematopoiesis. *PLoS One* 2012;7(8):e42080. DOI: 10.1371/journal.pone.0042080
54. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature* 2020;586(7831):763–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2819-2
55. Cook E.K., Izukawa T., Young S. et al. Comorbid and inflammatory characteristics of genetic subtypes of clonal hematopoiesis. *Blood Adv* 2019;3(16):2482–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024729

56. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719
57. Busque L., Sun M., Buscarlet M. et al. High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv* 2020;4(11):2430–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000770
58. SanMiguel J.M., Loberg M., Heuer S. et al. Cell-extrinsic stressors from the aging bone marrow (BM) microenvironment promote *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis. *Blood* 2019;134(Suppl 1):5. DOI: 10.1182/blood-2019-124511
59. Wong T.N., Ramsingh G., Young A.L. et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2015;518(7540):552–5. DOI: 10.1038/nature13968
60. Lindsley R.C., Saber W., Mar B.G. et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1611604
61. Swisher E.M., Harrell M.I., Norquist B.M. et al. Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(3):370–2. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6053
62. Zajkowicz A., Butkiewicz D., Drosik A. et al. Truncating mutations of PPM1D are found in blood DNA samples of lung cancer patients. *Br J Cancer* 2015;112(6):1114–20. DOI: 10.1038/bjc.2015.79
63. Ruark E., Snape K., Humburg P. et al. Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature* 2013;493(7432):406–10. DOI: 10.1038/nature11725
64. Cardoso M., Paulo P., Maia S., Teixeira M.R. Truncating and missense PPM1D mutations in early-onset and/or familial/hereditary prostate cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(12):954–61. DOI: 10.1002/gcc.22393
65. Singh A., Balasubramanian S. The crossroads of cancer therapies and clonal hematopoiesis. *Semin Hematol* 2024;61(1):16–21. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2024.01.006
66. Zhang Y., Yao Y., Xu Y. et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun* 2021;12(1):11. DOI: 10.1038/s41467-020-20162-8
67. Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T. et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52:1219–26. DOI: 10.1038/s41588-020-00710-0
68. Cooper J.N., Young N.S. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood* 2017;130(22):2363–72. DOI: 10.1182/blood-2017-07-794362
69. Gondek L.P. CHIP: is clonal hematopoiesis a surrogate for aging and other disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):384–9. DOI: 10.1182/hematology.2021000270
70. Yoshizato T., Dumitriu B., Hosokawa K. et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373(1):35–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799
71. Finkel T., Serrano M., Blasco M.A. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007;448(7155):767–74. DOI: 10.1038/nature05985
72. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194–217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
73. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J. et al. Source of chronic inflammation in aging. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:12. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00012
74. Leoni C., Montagner S., Rinaldi A. et al. *Dnmt3a* restrains mast cell inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(8):E1490–9. DOI: 10.1073/pnas.1616420114
75. Cull A.H., Snetsinger B., Buckstein R. et al. Tet2 restrains inflammatory gene expression in macrophages. *Exp Hematol* 2017;55:56–70.e13. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.08.001
76. Fabre M.A., de Almeida J.G., Fiorillo E. et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature* 2022;606(7913):335–42. DOI: 10.1038/s41586-022-04785-z
77. Uddin M.M., Saadatagah S., Niroula A. et al. Long-term longitudinal analysis of 4,187 participants reveals insights into determinants of clonal hematopoiesis. *Nat Commun* 2024;15(1):7858. DOI: 10.1038/s41467-024-52302-9
78. Cacic A.M., Schulz F.I., Germing U. et al. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Front Oncol* 2023;13:1303785. DOI: 10.3389/fonc.2023.1303785
79. Kar S.P., Quiros P.M., Gu M. et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2022;54(8):1155–66. DOI: 10.1038/s41588-022-01121-z
80. Levin M.G., Nakao T., Zekavat S.M. et al. Genetics of smoking and risk of clonal hematopoiesis. *Sci Rep* 2022;12(1):7248. DOI: 10.1038/s41598-022-09604-z
81. Dawoud A.A.Z., Tapper W.J., Cross N.C.P. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking. *Leukemia* 2020;34(10):2660–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0896-8
82. Kessler M.D., Damask A., O'Keefe S. et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes [published correction appears in *Nature* 2023;615(7950):E3]. *Nature* 2022;612(7939):301–9. DOI: 10.1038/s41586-022-05448-9
83. Haring B., Reiner A.P., Liu J. et al. Healthy lifestyle and clonal hematopoiesis of indeterminate potential: results from the women's health initiative. *J Am Heart Assoc* 2021;10(5):e018789. DOI: 10.1161/JAHA.120.018789
84. Bonnefont A., Skrobek B., Lobbens S. et al. Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. *Nat Genet* 2013;45(9):1040–3. DOI: 10.1038/ng.2700
85. Florez M.A., Tran B.T., Wathan T.K. et al. Clonal hematopoiesis: mutation-specific adaptation to environmental change. *Cell Stem Cell* 2022;29(6):882–904. DOI: 10.1016/j.stem.2022.05.006
86. Joo L., Bradley C.C., Lin S.H. et al. Causes of clonal hematopoiesis: a review. *Curr Oncol Rep* 2023;25(3):211–20. DOI: 10.1007/s11912-023-01362-z
87. Weber S., Parmon A., Kurrel N. et al. The clinical significance of iron overload and iron metabolism in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Front Immunol* 2021;11:627662. DOI: 10.3389/fimmu.2020.627662
88. Jasra S., Giricz O., Zeig-Owens R. et al. High burden of clonal hematopoiesis in first responders exposed to the World Trade Center disaster. *Nat Med* 2022;28(3):468–71. DOI: 10.1038/s41591-022-01708-3
89. Yoshida K., French B., Yoshida N. et al. Radiation exposure and longitudinal changes in peripheral monocytes over 50 years: the Adult Health Study of atomic-bomb survivors. *Br J Haematol* 2019;185(1):107–15. DOI: 10.1111/bjh.15750
90. Midic D., Rinke J., Perneret F. et al. Prevalence and dynamics of clonal hematopoiesis caused by leukemia-associated mutations in elderly individuals without hematologic disorders. *Leukemia* 2020;34:2198–205. DOI: 10.1038/s41375-020-0869-y
91. Brojakowska A., Kour A., Thel M.C. et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts [published correction appears in *Commun Biol* 2022;5(1):1078]. *Commun Biol* 2022;5(1):828. DOI: 10.1038/s42003-022-03777-z
92. Mencia-Trinchant N., MacKay M.J., Chin C. et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell Rep* 2020;33(10):108458. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108458
93. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: diagnostic criteria, separation from MDS and clinical implications. *Pathobiology* 2019;86(1):30–8. DOI: 10.1159/000489042
94. Khoury J.D., Solary E., Ablo 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
95. Steensma D.P., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during aging. *Exp Hematol* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.exphem.2019.12.001
96. Gurnari C., Fabiani E., Falconi G. et al. From clonal hematopoiesis to therapy-related myeloid neoplasms: the silent way of cancer

- progression. *Biology (Basel)* 2021;10(2):128. DOI: 10.3390/biology10020128
97. 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
98. Bernstein N., Spencer Chapman M., Nyamondo K. et al. Analysis of somatic mutations in whole blood from 200,618 individuals identifies pervasive positive selection and novel drivers of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2024;56(6):1147–55. DOI: 10.1038/s41588-024-01755-1
99. Demajo S., Ramis-Zaldivar J.E., Muiños F. et al. Identification of clonal hematopoiesis driver mutations through in silico saturation mutagenesis. *Cancer Discov* 2024;14(9):1717–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1416
100. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A. et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 2000;25(1):25–9. DOI: 10.1038/75556
101. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic Acids Res* 2021;49(D1):D325–34. DOI: 10.1093/nar/gkaa1113
102. Kanehisa M., Sato Y. KEGG Mapper for inferring cellular functions from protein sequences. *Protein Sci* 2020;29(1):28–35. DOI: 10.1002/pro.3711
103. Kanehisa M., Sato Y., Kawashima M. KEGG mapping tools for uncovering hidden features in biological data. *Protein Sci* 2022;31(1):47–53. DOI: 10.1002/pro.4172
104. Fabregat A., Sidiropoulos K., Viteri G. et al. Reactome diagram viewer: data structures and strategies to boost performance. *Bioinformatics* 2018;34(7):1208–14. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx752
105. Kelder T., Pico A.R., Hanspers K. et al. Mining biological pathways using WikiPathways web services. *PLoS One* 2009;4(7):e6447. DOI: 10.1371/journal.pone.0006447
106. Agrawal A., Balci H., Hanspers K. et al. WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic Acids Res* 2024;52(D1):D679–89. DOI: 10.1093/nar/gkad960
107. Valent P., Orazi A., Steensma D.P. et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017;8(43):73483–500. DOI: 10.18632/oncotarget.19008
108. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
109. Malcovati L., Galli A., Travaglino E. et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371–8. DOI: 10.1182/blood-2017-01-763425
110. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98(8):1307–25. DOI: 10.1002/ajh.26984
111. Niroula A., Sekar A., Murakami M.A. et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med* 2021;27(11):1921–7. DOI: 10.1038/s41591-021-01521-4
112. Dawoud A.A.Z., Gilbert R.D., Tapper W.J., Cross N.C.P. Clonal myelopoiesis promotes adverse outcomes in chronic kidney disease. *Leukemia* 2022;36(2):507–15. DOI: 10.1038/s41375-021-01382-3
113. Kim P.G., Niroula A., Shkolnik V. et al. Dnmt3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis. *J Exp Med* 2021;218(12):e20211872. DOI: 10.1084/jem.20211872
114. Smith C.L., Eppig J.T. The mammalian phenotype ontology: enabling robust annotation and comparative analysis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2009;1(3):390–9. DOI: 10.1002/wsbm.44
115. Baldarelli R.M., Smith C.L., Ringwald M. et al. Mouse Genome Informatics: an integrated knowledgebase system for the laboratory mouse. *Genetics* 2024;227(1):iyae031. DOI: 10.1093/genetics/iyae031
116. Piñero J., Queralt-Rosinach N., Bravo A. et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)* 2015;2015:bav028. DOI: 10.1093/database/bav028
117. Valent P., Akin C., Arock M. et al. Proposed terminology and classification of pre-malignant neoplastic conditions: a consensus proposal. *EBioMedicine* 2017;26:17–24. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.024
118. Valent P., Kern W., Hoermann G. et al. Clonal hematopoiesis with oncogenic potential (CHOP): separation from CHIP and roads to AML. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):789. DOI: 10.3390/ijms20030789
119. Cappelli L.V., Meggendorfer M., Baer C. et al. Indeterminate and oncogenic potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with NPM1 alteration. *Leukemia* 2022;36(2):394–402. DOI: 10.1038/s41375-021-01368-1
120. Von Beck K., von Beck T., Ferrell P.B. et al. Lymphoid clonal hematopoiesis: implications for malignancy, immunity, and treatment. *Blood Cancer J* 2023;13(1):5. DOI: 10.1038/s41408-022-00773-8
121. Valent P., Bain B.J., Bennett J.M. et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res* 2012;36:1–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.016
122. Valent P., Horny H.P., Bennett J.M. et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727–36. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.11.009
123. Taborda C.C., Zeidan A.M., Mendez L.M. Clonal cytopenia of undetermined significance: definitions, risk and therapeutic targets. *Front Hematol* 2024;3: 1419323. DOI: 10.3389/frhem.2024.1419323
124. Kern W., Meggendorfer M., Haferlach C., Haferlach T. Integrated diagnostic approach for suspected myelodysplastic syndrome as a basis for advancement of diagnostic criteria. *Blood* 2016;128(22):299. DOI: 10.1182/blood.V128.22.299.299
125. Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenias of undetermined significance: 2023 update on clinical associations and management recommendations. *Am J Hematol* 2023;98(6):951–64. DOI: 10.1002/ajh.26915
126. Yizhak K., Aguet F., Kim J. et al. RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. *Science* 2019;364(6444):eaaw0726. DOI: 10.1126/science.aaw0726
127. Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A. et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science* 2018;362(6417):911–7. DOI: 10.1126/science.aau3879
128. Keogh M.J., Wei W., Aryaman J. et al. High prevalence of focal and multi-focal somatic genetic variants in the human brain. *Nat Commun* 2018;9(1):4257. DOI: 10.1038/s41467-018-06331-w
129. Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O. et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med* 2018;24:1015–23. DOI: 10.1038/s41591-018-0081-z
130. Kishtagari A., Khan M.A.W., Li Y. et al. Driver mutation zygosity is a critical factor in predicting clonal hematopoiesis transformation risk. *Blood Cancer J* 2024;14(1):6. DOI: 10.1038/s41408-023-00974-9
131. Kleppe M., Comen E., Wen H.Y. et al. Somatic mutations in leukocytes infiltrating primary breast cancers. *NPJ Breast Cancer* 2015;1:15005. DOI: 10.1038/npjbcancer.2015.5
132. Coombs C.C., Gillis N.K., Tan X. et al. Identification of clonal hematopoiesis mutations in solid tumor patients undergoing unpaired next-generation sequencing assays. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5918–24. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1201
133. Ptashkin R.N., Mandelker D.L., Coombs C.C. et al. Prevalence of clonal hematopoiesis mutations in tumor-only clinical genomic profiling of solid tumors [published correction appears in JAMA Oncol 2019;5(1):122]. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1589–93. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2297
134. Marnell C.S., Bick A., Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2021;161:98–105. DOI: 10.1016/j.jmcc.2021.07.004

135. Nowakowska M.K., Kim T., Thompson M.T. et al. Association of clonal hematopoiesis mutations with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2022;97(4):411–20. DOI: 10.1002/ajh.26465

136. Reed S.C., Croessmann S., Park B.H. CHIP happens: clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its relationship to solid tumors. *Clin Cancer Res* 2023;29(8):1403–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2598

137. Winter S., Götze K.S., Hecker J.S. et al. Clonal hematopoiesis and its impact on the aging osteo-hematopoietic niche. *Leukemia* 2024;38(5):936–46. DOI: 10.1038/s41375-024-02226-6

138. Singh J., Li N., Ashrafi E. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential as a prognostic factor: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2024;8(14):3771–84. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013228

139. Weeks L.D., Niroula A., Neuberg D. et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid* 2023;2(5):10.1056/evidoa2200310. DOI: 10.1056/evidoa2200310

140. Gu M., Kovilakam S.C., Dunn W.G. et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet* 2023;55(9):1523–30. DOI: 10.1038/s41588-023-01472-1

141. Xie Z., Komrokji R., Al Ali N. et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. *Blood* 2024;144(19):2033–44. DOI: 10.1182/blood.2024024756

142. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L. et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid* 2022;1(7):EVIDoa2200008. DOI: 10.1056/EVIDoa2200008

143. Nanaa A., Al-Kali A., Jevremovic D. et al. IPSS-M – use for predicting survival and progression in patients with CCUS – a retrospective multi-institutional study. *Blood* 2023;142(Suppl 1):4590. DOI: 10.1182/blood-2023-191048

144. Libby P., Ebert B.L. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential): potent and newly recognized contributor to cardiovascular risk. *Circulation* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034392

145. Issa G.C., DiNardo C.D. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J* 2021;11(6):107. DOI: 10.1038/s41408-021-00497-1

146. Tang Y., Liu W., Wang W. et al. Inhibition of JAK2 suppresses myelopoiesis and atherosclerosis in Apoe^{−/−} mice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:145–52. DOI: 10.1007/s10557-020-06943-9

147. Caiado F., Kovtonyuk L.V., Gonullu N.G. et al. Aging drives Tet2^{+/−} clonal hematopoiesis via IL-1 signaling. *Blood* 2023;141(8):886–903. DOI: 10.1182/blood.2022016835

148. Kovtonyuk L.V., Caiado F., Garcia-Martin S. et al. IL-1 mediates microbiome-induced inflammaging of hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2022;139(1):44–58. DOI: 10.1182/blood.2021011570

149. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914

150. Blank U., Karlsson S. TGF-β signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood* 2015;125(23):3542–50. DOI: 10.1182/blood-2014-12-618090

151. Hasan M., Vodala S., Hayati S. et al. Clonal hematopoiesis-related mutations are associated with favorable clinical benefit following Luspatercept treatment in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a subgroup analysis from the phase 3 COMMANDS trial. *Blood* 2023;142(Suppl 1):3214. DOI: 10.1182/blood-2023-178666

152. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

153. Cimmino L., Dolgalev I., Wang Y. et al. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell* 2017;170:1079–95. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.032

154. Guan Y., Greenberg E.F., Hasipek M. et al. Context dependent effects of ascorbic acid treatment in TET2 mutant myeloid neoplasia. *Commun Biol* 2020;3(1):493. DOI: 10.1038/s42003-020-01220-9

155. Chen S., Wang Q., Yu H. et al. Mutant p53 drives clonal hematopoiesis through modulating epigenetic pathway. *Nat Commun* 2019;10(1):5649. DOI: 10.1038/s41467-019-13542-2

156. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1433–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30441-1

Вклад авторов

Е.О. Куневич, М.А. Михалева, О.Б. Крысюк, А.Н. Богданов, А.А. Жернякова, С.В. Волошин: подбор источников литературы по теме статьи, анализ научных данных, предоставление иллюстративного материала, написание, редактирование и окончательное одобрение текста статьи. Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

E.O. Kunevich, M.A. Mikhaleva, O.B. Krysyuk, A.N. Bogdanov, A.A. Zhernyakova, S.V. Voloshin: selecting literature sources on the article topic, analyzing scientific data, creating illustrations, article writing, editing, final article approval. All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Куневич / E.O. Kunevich: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>
М.А. Михалева / M.A. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>
О.Б. Крысюк / O.B. Krysyuk: <https://orcid.org/0000-0002-5083-915X>
А.Н. Богданов / A.N. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>
А.А. Жернякова / A.A. Zhernyakova: <https://orcid.org/0000-0001-9260-3025>
С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.12.2024. Принята к публикации: 10.01.2025. Опубликовано онлайн: 19.02.2025.
Article submitted: 09.12.2024. Accepted for publication: 10.01.2025. Published online: 19.02.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>



Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования

Н.К. Пастухов, С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, Н.П. Волков, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Никита Константинович Пастухов pastukhov.hem@outlook.com

Введение. У взрослых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) мутации в гене *FMS*-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) являются наиболее распространенными генетическими aberrациями, которые обнаруживаются примерно в 30 % случаев. Добавление ингибитора *FLT3* мидостаурина к стандартной терапии, а также после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет увеличить общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ).

Цель исследования – оценить влияние добавления мидостаурина к стандартной терапии взрослых пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*, а также влияние алло-ТГСК, выполненной в 1-й полной ремиссии, на выживаемость больных, получавших лечение в комбинации с мидостаурином.

Материалы и методы. В исследование включены 276 пациентов с впервые выявленным ОМЛ с мутацией *FLT3*. Из них 153 получали комбинированную терапию с мидостаурином, 123 – терапию 1-й линии без ингибиторов *FLT3*. В группе комбинированной терапии алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии выполнена 35 (22,9 %) пациентам.

Результаты. Частота достижения ремиссии была выше в группе комбинированной терапии и составила 84 % против 66 % в контрольной группе ($p < 0,01$). При медиане наблюдения 19 (2–130) мес медиана ОВ не достигнута в обеих группах. ОВ 18 мес составила 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 50–69) в группе мидостаурина и 53 % (95 % ДИ 43–61) в группе без него ($p = 0,12$). Медиана БСВ составила 11,6 мес (95 % ДИ 9,1–13,8) и 6,7 мес (95 % ДИ 4,2–10,2) соответственно ($p = 0,046$). БСВ 18 мес составила 33 % (95 % ДИ 24–42) и 31 % (95 % ДИ 23–40). При многофакторном анализе факторами, ассоциированными с уменьшением ОВ, были старший возраст и внутренняя tandemная дупликация *FLT3*. Отрицательное влияние на БСВ оказывали возраст, лейкоцитоз в дебюте заболевания, наличие неблагоприятных цитогенетических аномалий. Терапия мидостаурином была ассоциирована с увеличением БСВ. При проведении лэндмарк-анализа с временной точкой 6 мес ОВ составила 89 % (95 % ДИ 69–96) в группе алло-ТГСК против 38 % в группе без нее (95 % ДИ 20–55) ($p = 0,002$); БСВ – 75 % (95 % ДИ 50–88) и 13 % (95 % ДИ 5–26) соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Добавление мидостаурина к стандартному лечению способствует увеличению частоты ответа и выживаемости пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. Алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии остается предпочтительным вариантом консолидации ремиссии у пациентов при использовании тирозинкиназных ингибиторов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мутация *FLT3*, таргетная терапия, мидостаурин

Для цитирования: Пастухов Н.К., Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г. и др. Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования. Онкогематология 2025;20(1):55–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>

Targeted therapy of newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. A single-center ambispective cohort study

N.K. Pastukhov, S.N. Bondarenko, A.G. Smirnova, Yu. Yu. Vlasova, D.K. Zhogolev, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, N.P. Volkov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Nikita Konstantinovich Pastukhov pastukhov.hem@outlook.com

Background. FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene mutations are the most frequently detected genetic aberrations in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML), identified in approximately 30 % of patients. The addition of midostaurin, an *FLT3* tyrosine kinase inhibitor, to standard therapy and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) improves overall (OS) and event-free survival (EFS).

Aim. To evaluate the effect of adding midostaurin to standard therapy in adult patients with *FLT3*-mutated AML. To evaluate the impact of allo-HSCT performed in first complete remission on the survival of patients treated in combination with midostaurin.

Materials and methods. The study enrolled 276 patients with newly diagnosed AML with *FLT3* mutation. 153 of them received combination therapy with midostaurin, 123 – first-line therapy without *FLT3* inhibitors. In the combination therapy group allo-HSCT in first complete remission was performed in 35 (22.9 %) patients.

Results. The response rate was higher in the combination therapy group and was 84 % versus 66 % in the control group ($p < 0.01$). With a median follow-up of 19 (2–130) months, the median OS was not achieved in both groups. The 18-month OS was 60 % (95 % confidence interval (CI) 50–69) in the midostaurin group and 53 % (95 % CI 43–61) without it ($p = 0.12$). Median EFS was 11.6 months (95 % CI 9.1–13.8) and 6.7 months (95 % CI 4.2–10.2) respectively ($p = 0.046$). The 18-month EFS was 33 % (95 % CI 24–42) and 31 % (95 % CI 23–40). In multivariate analysis, factors associated with worse EFS were older age and *FLT3* internal tandem duplication. Age, leukocytosis at the time of diagnosis, and the presence of unfavorable cytogenetic abnormalities had a negative effect on EFS. Midostaurin therapy was associated with EFS improvement. In a landmark analysis with a 6-month time point, OS was 89 % (95 % CI 69–96) in the allo-HSCT group versus 38 % without it (95 % CI 20–55) ($p = 0.002$). EFS was 75 % (95 % CI 50–88) and 13 % (95 % CI 5–26), respectively ($p < 0.001$).

Conclusion. The addition of midostaurin to standard treatment contributes to an increased response rate and improved survival in patients with *FLT3*-mutated AML. Allo-HSCT in first complete remission remains the preferred option for remission consolidation in patients treated with tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3* mutation, targeted therapy, midostaurin

For citation: Pastukhov N.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. Targeted therapy of newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. A single-center ambispective cohort study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1): 55–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>

Введение

Современный прогресс в терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) стал возможен благодаря развитию технологий молекулярной генетики. В 2008 г. впервые выполнено полногеномное секвенирование у пациента с цитогенетически нормальным ОМЛ [1]. С тех пор по результатам исследований выявлен обширный каталог повторяющихся соматических мутаций [2, 3]. Эти открытия позволили лучше понять биологию ОМЛ, стали основой для разработки новых прогностических моделей, а также терапевтических опций с использованием таргетных препаратов [4].

Соматические мутации в гене, кодирующем трансмембранный рецептор FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*), относятся к наиболее распространенным при ОМЛ. Мутации в этом гене обеспечивают лиганд-независимую активацию рецептора *FLT3*, что приводит к нарушению регуляции нижележащих сигнальных путей, включая PI3K, Ras и STAT5. В результате в опухолевой клетке нарушаются процессы дифференцировки, апоптоза и она получает пролиферативное преимущество [5, 6].

Наиболее частый подтип мутации *FLT3* – внутренняя tandemная дупликация (internal tandem duplication, ITD). Она встречается примерно у четверти пациентов

с впервые выявленным ОМЛ [7, 8]. Мутации ITD связаны с повышенным риском рецидивов и меньшей выживаемостью [9–11]. Прогноз при *FLT3*-ITD может также зависеть от наличия дополнительных генетических aberrаций, например мутаций в гене *NPM1*, сайта инсерции и аллельного соотношения мутантного *FLT3* и дикого типа [7, 12]. В ряде исследований особо подчеркивалась значимость определения аллельного соотношения для стратификации риска [13]. Однако ввиду ограниченной воспроизводимости метода эксперты Европейской организации по лечению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) исключили этот параметр из необходимых для определения прогностической группы [4]. У 5 % больных ОМЛ выявляются точечные мутации в домене тирозинкиназы (tyrosine kinase domain, TKD), влияние которых на прогноз окончательно не определено [14, 15].

В течение последних лет разработка низкомолекулярных ингибиторов *FLT3* находится в центре внимания исследователей [16]. Мидостаурин – первый мультикиназный ингибитор, одобренный для лечения больных впервые выявленным ОМЛ с мутацией *FLT3* [17]. В ряде крупных исследований продемонстрировано увеличение общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости при удовлетворительном профиле

токсичности комбинированной терапии с мидостаурином [17–20]. Успехи таргетной терапии подтверждаются и стремительно накапливающимися данными реальной клинической практики [21–25]. При этом наличие мутации в гене *FLT3* остается неблагоприятным прогностическим фактором, и для больных с сохраненным соматическим статусом аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (алло-ТГСК) является предпочтительным вариантом консолидации 1-й полной ремиссии (ПР1) [4].

Цель исследования — оценить результаты лечения ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* и влияние добавления мидостаурина к стандартной терапии, а также влияние алло-ТГСК, выполненной в ПР1, на выживаемость больных, получавших лечение в комбинации с мидостаурином.

Материалы и методы

В амбиспективное исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2009 по 2024 г.

Критериями включения в исследование были возраст больного старше 18 лет, верифицированный диагноз ОМЛ, наличие мутации в гене *FLT3* (ITD/TKD) в дебюте заболевания. В исследование не включали пациентов, которые изначально рассматривались как кандидаты на паллиативную/симптоматическую терапию. В группу комбинированной терапии включены 100 пациентов, получавших мидостаурин с 1-го курса системного лечения, и 53 пациента, которые начали прием препарата с 2-го курса (в связи с отсутствием быстрого доступа к таргетной терапии). Больных, получавших в 1-й линии лечения другие ингибиторы *FLT3* или начавших прием мидостаурина с 3-го курса или позже, в исследование не включали. Контрольная группа сформирована ретроспективно из пациентов, которые получали терапию 1-й линии без ингибиторов *FLT3*.

Характеристики пациентов представлены в виде частоты (число и процент) для категориальных переменных и медианы (диапазона) для количественных. ОВ рассчитывали как время от начала терапии до даты последнего контакта или смерти; БСВ — время от начала терапии до даты последнего контакта, констатации первичной рефрактерности, рецидива или смерти. Для анализа эффективности алло-ТГСК, выполненной в ПР1 после терапии мидостаурином, использовали лэндмарк-анализ. Временная точка для анализа соответствовала медиане времени от постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК в ПР1 (6 мес). Сравнение качественных переменных проводили с помощью χ^2 -теста, количественных — теста Манна–Уитни. ОВ, БСВ проанализировали с использованием метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста с последующими однофакторным и многофакторным анализами посредством регрессионной модели Кокса. В многофакторный анализ включены только характеристики, для которых

в однофакторном анализе $p \leq 0,1$. При оценке результатов тестирования статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Обработку результатов проводили с использованием R версии 4.2.2.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включены 276 пациентов: 153 — в группе комбинированной терапии с мидостаурином и 123 — в контрольной группе (табл. 1). Высокодозную индукционную химиотерапию (7 + 3, НАМ) получили 234 (85 %) пациента. У 42 (15 %) больных пожилого возраста и/или с наличием значимой сопутствующей патологии проводилась низкоинтенсивная терапия (венетоклакс с гипометилирующими агентами; венетоклакс с низкими дозами цитарабина; низкие дозы цитарабина; 5-азациитидин, идарубицин, цитарабин). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 19 (2–130) мес.

Результаты стандартного кариотипирования в дебюте заболевания доступны у 222 (80 %) пациентов (рис. 1). При сравнении исследуемых групп статистически значимые различия отмечались в распределении по цитогенетическому риску. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию с мидостаурином, чаще отмечались аномалии, ассоциированные с неблагоприятным (17 % против 7 %) и благоприятным (7 % против 3 %) прогнозами. По остальным параметрам группы были сопоставимы.

Эффективность индукционной терапии

Частота достижения полной ремиссии была выше в группе комбинированной терапии с мидостаурином и составила 84 % против 66 % в контрольной группе ($p < 0,01$). Первично-рефрактерное течение констатировано у 10 и 24 % пациентов соответственно ($p = 0,01$). Частота ранней летальности статистически значимо не различалась в исследуемых группах и составила 6 % при добавлении мидостаурина и 10 % без него ($p = 0,23$) (рис. 2).

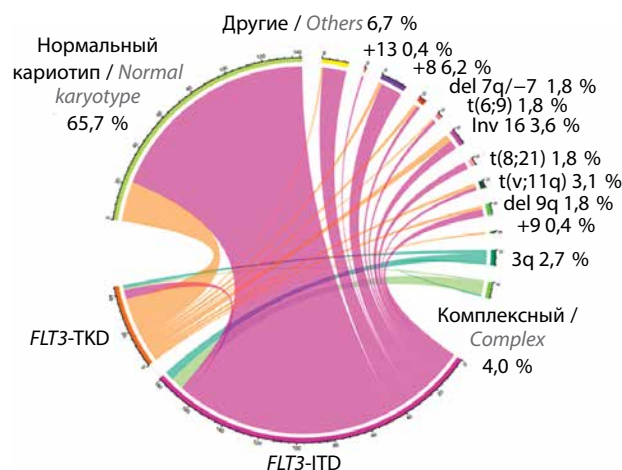


Рис. 1. Результаты цитогенетического исследования
Fig. 1. Cytogenetic study results

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 276) Total patients (n = 276)	Комбинированная терапия с мидостаурином (n = 153) Combined therapy with midostaurin (n = 153)	Без мидостаурина (n = 123) Without midostaurin (n = 123)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	48 (18–81)	46 (18–78)	50 (18–81)	0,16
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	127	73	54	0,61
женский female	149	80	69	
Мутационный статус, n (%): Mutation status, n (%):				0,54
FLT3-ITD	222 (80,4)	123 (80,4)	99 (80,5)	
FLT3-TKD	48 (17,4)	28 (18,3)	20 (16,3)	
оба варианта (ITD и TKD) both (ITD and TKD)	6 (2,2)	2 (1,3)	4 (3,2)	
Мутация в гене NPM1, n (%) NPM1 mutation, n (%)	74 (26,8)	35 (22,9)	39 (31,7)	0,13
Вторичный ОМЛ, n (%) Secondary AML, n (%)	29 (10,5)	16 (10,5)	13 (10,6)	0,16
Экстрamedулярное поражение в дебюте, n (%) Initial extramedullary involvement, n (%)	37 (13,4)	23 (15,0)	14 (11,4)	0,51
Медиана уровня лейкоцитов в дебюте (диапазон), 10 ⁹ /л Median initial leukocyte level (range), 10 ⁹ /L	48,5 (0,5–499)	47,9 (1,1–499)	49,2 (0,5–367)	0,48
Цитогенетический риск MRC [26], n (%): MRC cytogenetic risk [26], n (%):				0,03
благоприятный favorable	12/222 (5,4)	9/124 (7,3)	3/98 (3,1)	
промежуточный intermediate	182/222 (82,0)	94/124 (75,8)	88/98 (89,8)	
неблагоприятный unfavorable	28/222 (12,6)	21/124 (16,9)	7/98 (7,1)	
Индукционная терапия, n (%): Induction therapy, n (%):				0,155
высокодозная химиотерапия high-dose chemotherapy	234 (84,8)	125 (81,7)	109 (88,6)	
низкоинтенсивная low-intensity	42 (15,2)	28 (18,3)	14 (11,4)	
Алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии, n (%) Allo-HSCT in 1 st complete remission, n (%)	66 (23,9)	35 (22,9)	31 (25,2)	0,89

Примечание. ITD – внутренняя tandemная дупликация; TKD – домен тирозинкиназы; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. ITD – internal tandem duplication; TKD – tyrosine kinase domain; AML – acute myeloid leukemia; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Выживаемость

При медиане наблюдения 19 (2–130) мес медиана ОВ не достигнута в обеих группах. ОВ 18 мес составила 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 50–69) в группе мидостаурина и 53 % (95 % ДИ 43–61) в группе без него (p = 0,12) (рис. 3).
При анализе БСВ зафиксировано 180 событий: 45 – первичная рефрактерность, 22 – ранняя леталь-

ность, 96 – рецидив, 17 – смерть в ремиссии. Медиана БСВ составила 11,6 мес (95 % ДИ 9,1–13,8) в группе мидостаурина и 6,7 мес (95 % ДИ 4,2–10,2) в группе без него (p = 0,046). БСВ 18 мес составила 33 % (95 % ДИ 24–42) и 31 % (95 % ДИ 23–40) соответственно (рис. 4).
При однофакторном анализе увеличение возраста (отношение рисков (ОР) 1,03; 95 % ДИ 1,01–1,04; p < 0,01)

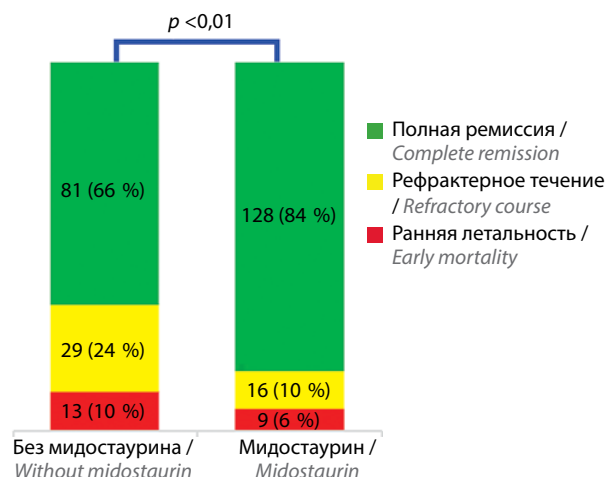


Рис. 2. Ответ на индукционную терапию
Fig. 2. Response to induction therapy

и *FLT3*-ITD (ОР 1,81; 95 % ДИ 1,08–3,02; $p = 0,02$) коррелировали с более низкой ОВ. Аналогичные результаты получены при использовании многофакторной модели: старший возраст (ОР 1,03; 95 % ДИ 1,02–1,05; $p < 0,01$) и мутация ITD (ОР 2,04; 95 % ДИ 1,12–3,72; $p = 0,02$) ассоциированы с уменьшением ОВ (табл. 2).

По результатам однофакторного анализа выявлена взаимосвязь между увеличением возраста (ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02; $p < 0,01$), уровнем лейкоцитов в дебюте заболевания (ОР 1,02; 95 % ДИ 1,00–1,04; $p = 0,02$) и снижением БСВ. При этом данные многофакторной модели не только подтвердили отрицательное влияние возраста (ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02; $p < 0,01$) и количества лейкоцитов (ОР 1,02; 95 % ДИ 1,00–1,04; $p = 0,01$) на БСВ, но и продемонстрировали увеличение относительного риска при наличии неблагоприятных цитогенетических аномалий (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,17–3,23; $p = 0,01$). Терапия мидостаурином способствовала снижению относительного риска в многофакторной модели (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,51–0,97; $p = 0,03$) (табл. 3).

Роль аллогенной трансплантации костного мозга в 1-й полной ремиссии у пациентов, получавших комбинированную терапию с мидостаурином

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга выполнена 60 (39,2 %) пациентам группы мидостаурина. При этом 35 (22,9 %) больным трансплантация выполнена в ПР1, из них 7 (20 %) — от родственного совместимого донора, 14 (40 %) — от неродственного совместимого донора, 6 (17 %) — от гаплоидентичного донора и 8 (23 %) — от неродственного частично несовместимого донора. Миелоаблативный режим кондиционирования проведен 4 (11 %) больным, остальным 31 (89 %) — режим со сниженной интенсивностью. У большинства (34 (97 %)) пациентов проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида, у 1 (3 %) больного выполнялась *ex vivo* TCR α/β -деплеция. Медиана вре-

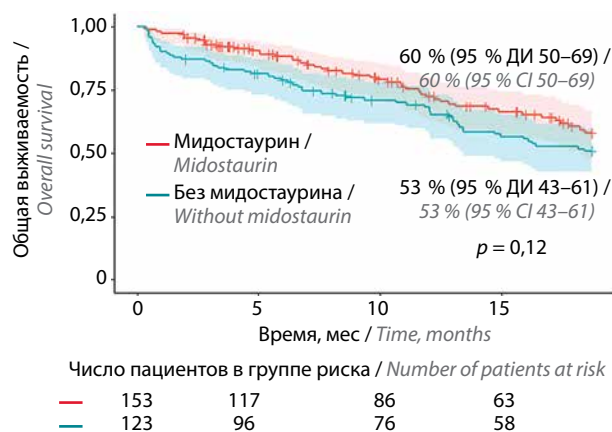


Рис. 3. Общая выживаемость 18 мес. Здесь и на рис. 4, 5: ДИ — доверительный интервал
Fig. 3. 18-month overall survival. Here and in Fig. 4, 5: CI — confidence interval

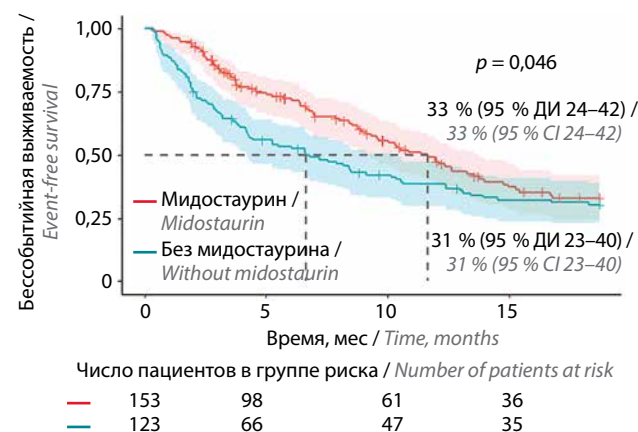


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость 18 мес
Fig. 4. 18-month event-free survival

мени от достижения ПР1 до выполнения алло-ТГСК составила 6 (2–14) мес.

Среди пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в ПР1, у 21 (60 %) инициирована поддерживающая терапия мидостаурином. Медиана времени от трансплантации до начала терапии составила 76 (31–431) дней.

С учетом того, что выполнение алло-ТГСК является важным селекционирующим фактором, для более объективной оценки ее роли выполнен анализ с ландмарком 6 мес. В результате ОВ больных, которым выполнена трансплантация в ПР1, была значимо выше: 89 % (95 % ДИ 69–96) против 38 % (95 % ДИ 20–55); $p = 0,002$ (рис. 5, а). Для БСВ отмечалась аналогичная закономерность: она составила 75 % (95 % ДИ 50–88) и 13 % (95 % ДИ 5–26) соответственно; $p < 0,001$ (рис. 5, б).

Обсуждение

Внедрение низкомолекулярных ингибиторов *FLT3* существенно изменило терапевтический ландшафт ОМЛ. Стандартный подход при наличии мутации в гене *FLT3* предполагает проведение высокодозной химиотерапии в сочетании с приемом мидостаурина

Таблица 2. Результаты однофакторного/многофакторного анализа факторов, ассоциированных с общей выживаемостью, с использованием регрессионной модели Кокса

Table 2. Results of univariate/multivariate analysis of factors associated with overall survival using the Cox regression model

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст Age	1,03 (1,01–1,04)	<0,01	1,03 (1,02–1,05)	<0,01
Пол (мужской) Gender (male)	0,86 (0,61–1,24)	0,4	—	—
Вторичный ОМЛ Secondary AML	1,44 (0,89–2,32)	0,1	1,33 (0,80–2,20)	0,27
Уровень лейкоцитов в дебюте Initial leukocyte level	1,02 (1,00–1,04)	0,1	1,02 (1,00–1,04)	0,07
Вариант мутации <i>FLT3</i> (ITD против TKD) <i>FLT3</i> mutation variant (ITD vs TKD)	1,81 (1,08–3,02)	0,02	2,04 (1,12–3,72)	0,02
Неблагоприятные цитогенетические аномалии Unfavorable cytogenetic abnormalities	1,01 (0,62–1,95)	0,7	—	—
Экстрamedулярное поражение в дебюте Initial extramedullary lesion	1,05 (0,65–1,71)	0,8	—	—
Мутация в гене <i>NPM1</i> <i>NPM1</i> mutation	1,09 (0,74–1,60)	0,7	—	—
Низкоинтенсивная индукционная терапия Low intensity induction therapy	1,57 (0,99–2,49)	0,06	0,80 (0,46–1,37)	0,41
Терапия мидостаурином Midostaurin therapy	0,81 (0,56–1,15)	0,2	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: ДИ – доверительный интервал; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ITD – внутренняя тандемная дупликация; TKD – домен тирозинкиназы.

Note. Here and in table 3: CI – confidence interval; AML – acute myeloid leukemia; ITD – internal tandem duplication; TKD – tyrosine kinase domain.

и последующим выполнением алло-ТГСК в ПР1. Тем не менее остаются вопросы, однозначного ответа на которые нет. Какой ингибитор FLT3 среди различных классов и поколений является оптимальным для использования в 1-й линии? Каким должен быть алгоритм терапии пожилых и коморбидных пациентов, которым не может проводиться интенсивное лечение? Какова роль поддерживающей терапии ингибиторами FLT3 после алло-ТГСК?

Несмотря на то что представленные в настоящей работе данные группы больных достаточно гетерогенны, они могут в большей степени отражать опыт реальной клинической практики использования мидостаурина.

В рандомизированном исследовании III фазы RATIFY частота достижения полной ремиссии значительно не различалась между мидостаурином и плацебо (58,9 % против 53,5 %; *p* = 0,15) [17]. По нашим данным, частота ответа была выше в группе комбинированной терапии (84 и 66 %; *p* <0,01). Полученные результаты сопоставимы с данными исследования

AMLSG 16-10, в котором ответ на индукционную терапию был выше при использовании мидостаурина: 74,9 % против 64,6 % в историческом контроле; отношение шансов 1,7 (95 % ДИ 1,24–2,33; *p* <0,001).

В нашем исследовании не получено значимых различий в ОВ при добавлении мидостаурина. Вероятно, размер выборки был недостаточен для выявления различий в этом отношении. При этом группа комбинированной терапии имела значимое преимущество с точки зрения БСВ. Медиана БСВ составила 11,6 мес в группе мидостаурина и 6,7 мес в группе без него.

Особую сложность представляет лечение пожилых и коморбидных пациентов. В общей группе при одно- и многофакторном анализе увеличение возраста было ассоциировано с уменьшением ОВ и БСВ. Более того, 15 % больных не были кандидатами для проведения интенсивного лечения. В этой группе пациентов выбор терапевтической тактики затруднителен с учетом отсутствия одобренного ингибитора FLT3 в комбинации с низкоинтенсивной терапией. При лечении венетоклаксом с гипометилирующим агентом наличие

Таблица 3. Результаты однофакторного/многофакторного анализа факторов, ассоциированных с бессобытийной выживаемостью, с использованием регрессионной модели Кокса

Table 3. Results of univariate/multivariate analysis of factors associated with event-free survival using the Cox regression model

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст Age	1,01 (1,00–1,02)	<0,01	1,01 (1,00–1,02)	<0,01
Пол (мужской) Gender (male)	1,17 (0,87–1,57)	0,3	—	—
Вторичный ОМЛ Secondary AML	1,16 (0,74–1,82)	0,5	—	—
Уровень лейкоцитов в дебюте Initial leukocyte level	1,02 (1,00–1,04)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,01
Вариант мутации <i>FLT3</i> (ITD против TKD) <i>FLT3</i> mutation variant (ITD vs TKD)	1,32 (0,90–1,95)	0,2	—	—
Неблагоприятные цитогенетические аномалии Unfavorable cytogenetic abnormalities	1,46 (0,94–2,29)	0,1	1,94 (1,17–3,23)	0,01
Экстрамедуллярное поражение в дебюте Initial extramedullary lesion	0,96 (0,62–1,47)	0,8	—	—
Мутация в гене <i>NPM1</i> <i>NPM1</i> mutation	0,86 (0,61–1,20)	0,4	—	—
Низкоинтенсивная индукционная терапия Low intensity induction therapy	1,22 (0,81–1,82)	0,3	—	—
Терапия мидостаурином Midostaurin therapy	0,77 (0,57–1,03)	0,08	0,70 (0,51–0,97)	0,03

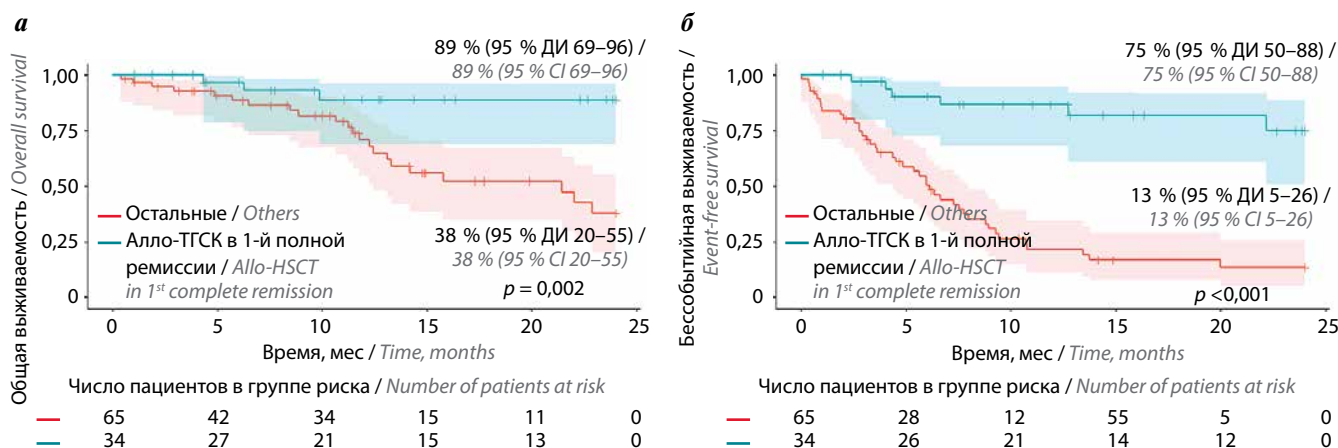


Рис. 5. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных, получавших терапию мидостаурином, в зависимости от выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Ландмарк 6 мес

Fig. 5. Overall (a) and event-free (b) survival of patients receiving midostaurin therapy, depending on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Landmark 6 months

мутации *FLT3*-ITD ассоциировано с уменьшением ОВ [27]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что активация *FLT3* может приводить к гиперэкспрессии антиапоптотических белков BCL-xL и MCL-1 и способствовать резистентности к терапии [28]. В связи с этим добавление ингибитора *FLT3* к низкоинтенсивным схе-

мам может быть перспективным. Результаты текущих исследований тройных комбинаций с мидостаурином (ALLG AMLM25), гилтеритинибом (NCT05520567), возможно, помогут ответить на эти вопросы.

Относительно выбора оптимального тирозинкиназного ингибитора для комбинации с химиотерапией

имеются данные метаанализа, в котором не выявлено значимых различий в ОВ при использовании мидостаурина или квизартиниба (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,73–1,36) [29]. Ожидаются также результаты рандомизированного исследования III фазы кооперативной группы HOVON и AMLSG (NCT04027309), в котором сравнивается добавление гилтеритиниба или мидостаурина к стандартной терапии по протоколу 7 + 3.

В группе мидостаурина алло-ТГСК в ПР1 выполнена у 22,9 % пациентов. Однако период наблюдения за частью больных не превышает нескольких месяцев. При этом таргетная терапия способствует увеличению БСВ и расширению временных рамок для реализации трансплантации. С увеличением периода наблюдения доля этих больных может расти. Алло-ТГСК в ПР1 способствует значимому повышению ОВ и БСВ. Возможность выполнения алло-ТГСК должна быть рассмотрена у всех пациентов с мутацией в гене *FLT3*.

Данные об эффективности мидостаурина в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК противоречивы. В рандомизированном исследовании RADIUS ОВ и безрецидивная выживаемость были выше у пациентов, получавших поддерживающую терапию мидостаурином после алло-ТГСК, однако различия не были статистически значимыми, что может

быть обусловлено недостаточным объемом выборки [30]. В ряде ретроспективных исследований посттрансплантационная терапия мидостаурином способствовала увеличению ОВ и безрецидивной выживаемости [19, 31]. Однако стоит с осторожностью относиться к результатам ретроспективного анализа, поскольку сам факт назначения мидостаурина может способствовать селекции больных без тяжелых осложнений алло-ТГСК и исказить оценку. В нашей группе поддерживающая терапия мидостаурином инициирована у 60 % больных после алло-ТГСК в ПР1, для дальнейшего анализа роли препарата в посттрансплантационном периоде требуется увеличение выборки и интервала наблюдения.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют превосходство комбинированной терапии с мидостаурином в отношении частоты ответа и выживаемости пациентов. Определение мутационного статуса ОМЛ должно выполняться в кратчайшие сроки от постановки диагноза для возможности своевременного начала таргетного воздействия. Алло-ТГСК с последующей поддерживающей терапией остается ключевым этапом в лечении ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* в эру тирозинкиназных ингибиторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ley T.J., Mardis E.R., Ding L. et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456(7218):66–72. DOI: 10.1038/nature07485
- Cancer Genome Atlas Research Network; Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2013;369(1):98]. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
- Kishtagari A., Levine R.L. The role of somatic mutations in acute myeloid leukemia pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11(4):a034975. DOI: 10.1101/cshperspect.a034975
- Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
- Kihara R., Nagata Y., Kiyoi H. et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2014;28(8):1586–95. DOI: 10.1038/leu.2014.55
- Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia: therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci* 2020;111(2):312–22. DOI: 10.1111/cas.14274
- Gale R.E., Green C., Allen C. et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;111(5):2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
- Kindler T., Lipka D.B., Fischer T. *FLT3* as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood* 2010;116(24):5089–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-261867
- Fröhling S., Schlenk R.F., Breitnick J. et al. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating *FLT3* mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100(13):4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440
- Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. Гены и клетки 2019;14(1):55–61. DOI: 10.23868/201903007
- Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S. et al. Role of *FLT3* gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Geni i kletki = Genes and Cells* 2019;14(1):55–61. (In Russ.). DOI: 10.23868/201903007
- Ravandi F., Kantarjian H., Faderl S. et al. Outcome of patients with *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2010;34(6):752–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.10.001
- Rücker F.G., Du L., Luck T.J. et al. Molecular landscape and prognostic impact of *FLT3*-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia* 2022;36(1):90–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01323-0
- Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Bacher U., Haferlach C., Kern W. et al. Prognostic relevance of *FLT3*-TKD mutations in AML: the combination matters – an analysis of 3082 patients. *Blood* 2008;111(5):2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215

15. Li S., Li N., Chen Y. et al. *FLT3*-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13:1086846. DOI: 10.3389/fonc.2023.1086846
16. Garcia J.S., Stone R.M. The Development of *FLT3* inhibitors in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(4):663–80. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.03.002
17. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L. et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
18. Döhner H., Weber D., Krzykalla J. et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and *FLT3* internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022;6(18):5345–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007223
19. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W. et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019;133(8):840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453
20. Sierra J., Montesinos P., Thomas X. et al. Midostaurin plus daunorubicin or idarubicin for young and older adults with *FLT3*-mutated AML: a phase 3b trial. *Blood Adv* 2023;7(21):6441–50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009847
21. Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Аюбова Б.И. и др. Эффективность и безопасность мидостаурина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с мутацией *FLT3*. *Клиническая онкогематология* 2022;15(2):167–75. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175
22. Bondarenko S.N., Smirnova A.G., Ayubova B.I. et al. Efficacy and safety of midostaurin combined with chemotherapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia with *FLT3* mutation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(2):167–75. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175
23. Мотыко Е.В., Блау О.В., Полушкина Л.Б. и др. Прогностическое значение генетических мутаций у больных острыми миелоидными лейкозами: результаты совместного исследования гематологических клиник Санкт-Петербурга (Россия) и клиники Шарите (Германия). *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):211–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-211-219
24. Motyko E.V., Blau O.V., Polushkina L.B. et al. Prognostic value of genetic mutations in patients with acute myeloid leukemias: results of a cooperative study of hematology clinics of Saint Petersburg (Russia) and Charite Clinic (Germany). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(2):211–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-211-219
25. Capria S., Trisolini S.M., Torrieri L. et al. Real-life management of *FLT3*-mutated AML: single-centre experience over 24 years. *Cancers (Basel)* 2024;16(16):2864. DOI: 10.3390/cancers16162864
26. Kennedy A., Patel S., Ramanathan M. et al. Midostaurin for *FLT3*-mutated AML: a real-world analysis of effectiveness and infection risk at a single center. *Ann Hematol* 2024;103(3):1031–3. DOI: 10.1007/s00277-024-05614-1
27. Bazzell B.G., Marini B.L., Benitez L.L. et al. Real world use of *FLT3* inhibitors for treatment of *FLT3*⁺ acute myeloid leukemia (AML): a single center, propensity-score matched, retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28(6):1315–25. DOI: 10.1177/10781552211020815
28. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354–65. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441
29. Konopleva M., Thirman M.J., Pratz K.W. et al. Impact of *FLT3* mutation on outcomes after venetoclax and azacitidine for patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2022;28(13):2744–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3405
30. Zhu R., Li L., Nguyen B. et al. *FLT3* tyrosine kinase inhibitors synergize with BCL-2 inhibition to eliminate *FLT3*/ITD acute leukemia cells through BIM activation. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):186. DOI: 10.1038/s41392-021-00578-4
31. Molica M., Perrone S., Rossi M., Giannarelli D. The impact of different *FLT3*-inhibitors on overall survival of *de novo* acute myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Leuk Res* 2024;144:107549. DOI: 10.1016/j.leukres.2024.107549
32. Maziarz R.T., Levis M., Patnaik M.M. et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with *FLT3*-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(5):1180–9. DOI: 10.1038/s41409-020-01153-1
33. Ashouri K., Chennapan K., Martynova A. et al. Post-stem cell transplant maintenance in *FLT3*^{mut} acute myeloid leukemia – a retrospective analysis: outcomes are improved with midostaurin but not with gilteritinib [published correction appears in *EJHaem* 2024;5(3):647]. *EJHaem* 2024;5(2):423–7. DOI: 10.1002/jha2.885

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (Международный комитет редакторов медицинских журналов). Наибольший вклад распределен следующим образом:

Н.К. Пастухов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

С.Н. Бондаренко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, Н.П. Волков: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования;

И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. The largest contributions are distributed as follows:

N.K. Pastukhov: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;

S.N. Bondarenko: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, D.K. Zhogolev, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, N.P. Volkov: data collection and processing, provision of research materials; I.S. Moiseev, A.D. Kulagin: data collection and processing, provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Пастухов / N.K. Pastukhov: <https://orcid.org/0009-0001-8009-9957>

С.Н. Бондаренко / S.N. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>

Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Д.К. Жоголев / D.K. Zhogolev: <https://orcid.org/0000-0002-6715-0340>
Б.И. Аюбова / B.I. Ayubova: <https://orcid.org/0000-0003-4015-6563>
О.Г. Смыкова / O.G. Smykova: <https://orcid.org/0009-0004-5604-0666>
Н.П. Волков / N.P. Volkov: <https://orcid.org/0000-0001-6161-1444>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

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 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 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 I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-65-72>



Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как альтернатива позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами. Обзор литературы и клинические наблюдения

С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, А.А. Трефилов

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

Контакты: Сергей Анатольевич Алексеев alxvsrge@gmail.com

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография может стать альтернативой традиционным методам, таким как компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

В статье проанализированы не только преимущества метода, но и недостатки и «подводные камни», с которыми приходится сталкиваться врачу-диагносту. Представлены данные собственных исследований о применении диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела у пациентов с лимфомами.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, фтордезоксиглюкоза, неходжкинская лимфома, позитронно-эмиссионная томография, измеряемый коэффициент диффузии

Для цитирования: Алексеев С.А., Троян В.Н., Рукавицын О.А., Трефилов А.А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как альтернатива позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами. Обзор литературы и клинические наблюдения. Онкогематология 2025;20(1):65–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-65-72>

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an alternative to positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in patients with lymphomas: a literature review and clinical observations

S.A. Alekseev, V.N. Troyan, O.A. Rukavitsyn, A.A. Trefilov

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

Contacts: Sergey Anatolievich Alekseev alxvsrge@gmail.com

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging may provide an alternative to traditional methods such as computed tomography and positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

The article analyzes not only the advantages of the method, but also the disadvantages and pitfalls that a diagnostician has to face. Data from own studies on the use of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with lymphomas are presented.

Keywords: diffusion-weighted magnetic resonance imaging, computed tomography, fluorodeoxyglucose, non-Hodgkin's lymphoma, positron emission tomography, measured diffusion coefficient

For citation: Alekseev S.A., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Trefilov A.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an alternative to positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in patients with lymphomas: a literature review and clinical observations. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):65–72. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-65-72>

Введение

Анализ возможностей применения диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ) и других методов лучевой диагностики у пациентов с неходжкинскими лимфомами для оценки лечения и выявления рецидива заболевания весьма актуален.

Обзор литературы

Мы провели поиск публикаций в базе данных PubMed по запросу, содержащему ключевые слова: DWI, MRI, diffusion weighted, lymphoma, lymphoproliferative disorder. Получена 121 публикация.

В отечественной базе Российского индекса научного цитирования по поисковому запросу «диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография», «ДВ МРТ», «лимфома», «лимфопролиферативное заболевание» обнаружена 51 публикация.

Всего из полученных публикаций вручную отобрали 35 релевантных статей.

Среди злокачественных опухолей системы крови лимфопролиферативные заболевания составляют приблизительно 5–6 %. Наибольшую часть, $>2/3$ всех лимфом, представляют неходжкинские лимфомы, остальная часть — лимфома Ходжкина [1, 2].

Неходжкинские лимфомы — биологически гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных заболеваний с варибельным клиническим течением и прогнозом [3]. Один из основных факторов, влияющих на дальнейший выбор тактики лечения и прогноза заболевания, — определение его распространенности с помощью лучевой диагностики. Кроме того, методы лучевой диагностики являются неотъемлемой частью планирования лучевой терапии и мониторинга оценки ответа на лечение у таких пациентов [3–5].

Система определения стадии лимфопролиферативных заболеваний Ann Arbor, модифицированная Costwold, используется во всем мире. Данная система базируется на выявлении локализации пораженных лимфатических узлов, а также на возможных клинических проявлениях [6].

Для установления стадии заболевания активно используются такие методы лучевой диагностики, как компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), причем наибольшую популярность благодаря своей эффективности приобрела последняя [7, 8]. Кроме того, разработана и активно используется для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ шкала оценки

ответа на лечение ходжкинской и неходжкинских лимфом — PET-scale [8].

Как и любой из известных и применяемых специалистами лучевой диагностики методов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет ряд недостатков. Прежде всего, это лучевая нагрузка, получаемая пациентами во время исследования, особенно детьми и подростками. Данные D. Brenner и соавт. и J.D. Mathews и соавт. показали, что избыточная лучевая нагрузка у пациентов детского и подросткового возраста может приводить к повышенному риску развития других злокачественных заболеваний в течение жизни [9, 10].

Другим недостатком, по некоторым данным, является то, что чувствительность и специфичность метода варьируют в зависимости от гистологического подтипа лимфомы. G. Jerusalem и соавт. на примере 42 пациентов показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности у пациентов с фолликулярной лимфомой низкой степени злокачественности по сравнению с другими подтипами лимфомы [11].

Также, несомненно, имеют значение доступность и распространенность метода и его экономическая составляющая. В настоящее время в России в городах с населением >500 тыс. человек размещены около 60 ПЭТ-центров. Примерно 30 из них находятся в Москве, Санкт-Петербурге, Московской и Ленинградской областях, население которых суммарно составляет около 30 млн человек. По данным экспертов, <20 % населения нашей страны обеспечены 1 ПЭТ-центром на 1 млн человек, а в остальных регионах (около 129 млн человек) оснащение составляет всего 1 центр на 4 млн населения. По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования, в территориальной программе госгарантий в 37 регионах на 2023 г. не установлены амбулаторные тарифы на проведение диагностических ПЭТ/КТ-исследований. В частности, тарифы на оплату таких исследований отсутствовали в Смоленской, Калининградской, Мурманской, Иркутской, Омской, Вологодской, Волгоградской и Нижегородской областях, Забайкальском крае, республиках Крым, Карелия, Коми, Тыва, Марий Эл, Дагестан, Ингушетия. Для проведения исследования пациенты вынуждены обращаться в учреждения других городов, располагающих аппаратами ПЭТ/КТ.

С учетом изложенного актуальными являются поиск и внедрение в рутинную практику альтернативного метода лучевой диагностики, лишенного недостатков и обладающего достоинствами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Таким методом может стать ДВ МРТ.

Данный метод магнитно-резонансной томографии основан на выявлении и оценке движения молекул воды. Это движение в биологических тканях происходит во внутриклеточном, внеклеточном пространстве и трансмембранно. В биологических тканях диффузия не является случайной, поскольку ткани структурированы. Клеточные мембраны, сосудистые структуры, аксональные цилиндры ограничивают диффузию. Таким образом, биологические ткани разделены на отсеки. Кроме того, химическое взаимодействие молекул воды и макромолекул влияет на процесс диффузии [12].

При наличии у пациента лимфопролиферативного заболевания броуновское движение молекул воды в опухолевой ткани ограничено из-за большого количества опухолевых клеток, что приводит к повышению интенсивности сигнала от них на ДВ МРТ по сравнению с неизмененными тканями [13, 14].

Используя этот принцип, с помощью ДВ МРТ можно обнаруживать изменения, связанные с опухолевым процессом, которые не ограничиваются анатомической информацией, например вовлечение костного мозга в заболевание [15].

Важную роль в оценке и интерпретации исследования ДВ МРТ играет измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Данные С. Lin и соавт. при сравнении методов ДВ МРТ и ПЭТ/КТ до учета изменений параметра ИКД, но с использованием критерия размера очага поражения показали чувствительность и специфичность ДВ МРТ 90 и 94 % соответственно. Последующие дополнительные визуальный анализ и измерение ИКД снизили чувствительность до 81 %, при этом повысив специфичность до 100 % [16].

O. Dudeck и соавт. показали, что вычисление ИКД при ДВ МРТ может предоставить полезные сведения об ответе на лечение и уникальную прогностическую информацию об эффективности терапии [17].

В исследовании С. Lin и соавт. показано, что среднее значение ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) в областях с ограниченной диффузией составило 0,75 по сравнению с 1,6 в областях без ограничений. В работе X. Wu и соавт. ИКД обратно коррелировал с максимальным стандартизованным значением накопления ¹⁸F-ФДГ, что позволяет предположить сопоставимость этих параметров [18].

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в сравнении с ПЭТ/КТ и КТ имеет ряд несомненных преимуществ, таких как отсутствие лучевой нагрузки на пациента, необходимости использования рентгеноконтрастных веществ, доступность и низкая стоимость [19, 20].

Несмотря на перечисленные преимущества, в ходе обзора обнаружены противоречивые данные о высоких показателях эффективности метода по сравнению с ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Например, в работах С. Lin и соавт., V. Stéphane и соавт. чувствительность ДВ МРТ составила 93 и 100 % соответственно [16, 21]. При этом результаты работ H.M. van Ufford и соавт., а также X. Wu

и соавт. кардинально отличались и показали чувствительность всего 59 и 63 % соответственно [18, 22].

Также стоит обратить внимание на «подводные камни», с которыми приходится встречаться врачу-диагносту при использовании и интерпретации результатов ДВ МРТ.

Прежде всего, это визуальные изменения, присущие данному методу, которые могут привести к ложноположительным результатам: например, ограниченная способность различать злокачественные и доброкачественные причины увеличения лимфатических узлов, особенно паховых и подмышечных, а также высокая чувствительность к малым лимфатическим узлам с повышенным сигналом. Так, в работе A.R. Padhani и соавт. при сравнении результатов ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у 17 пациентов с впервые выявленным и подтвержденным диагнозом злокачественной лимфомы, несмотря на общее увеличение числа истинно положительных результатов и уменьшение ложноотрицательных, отмечено увеличение частоты ложноотрицательных результатов вдвое — с 3 до 6 % [23].

Кроме того, на оценку и интерпретацию результатов исследования могут влиять анатомические и функциональные особенности [18–24]. Например, D. Le Bihan и соавт. и K. Nasu и соавт. высказывают мнение, что сердечные сокращения вызывают артефакты в средостении и верхнем этаже брюшной полости, потому что ДВ МРТ чувствительна к движению. Эти артефакты могут привести к неправильной оценке и измерению ИКД в лимфатических узлах этой области и в печени [24, 25].

Y. Chen и соавт. подчеркивают, что при первичном стадировании лимфомы с помощью ДВ МРТ не всегда удастся выявить очаги поражения, расположенные близко к сердцу, поэтому дополнительные стандартные магнитно-резонансные (МР) последовательности тоже играют важную роль в оценке распространенности заболевания [19]. D.M. Koh и соавт. утверждают, что после терапии опухолям больших размеров зачастую требуется длительное время, прежде чем они покажут значимое изменение размеров. Следовательно, для оценки ответа на лечение только морфологической и размерной оценки может быть недостаточно, а функциональные изменения, выявляемые с помощью ДВ МРТ, могут быть полезны. Также при анализе результатов ДВ МРТ, выполненных во время терапии пациента, важно учитывать возможные завышенные значения ИКД, обусловленные сердечными сокращениями и дыхательными движениями, которые могут привести к ложноположительным результатам [26].

Что касается экстранодального поражения лимфомой, особый интерес вызывает селезенка и ее вовлечение в процесс, поскольку она имеет физиологически повышенный сигнал на изображениях ДВ МРТ, следовательно, объективная оценка ее потенциального вовлечения в заболевание может быть затруднена.

С. Lin и соавт., проанализировав результаты ДВ МРТ 15 пациентов, пришли к выводу, что при оценке поражения селезенки необходимо учитывать и использовать другие МР-последовательности [16].

Другие органы и структуры, такие как надпочечники, слюнные железы, яичники, яички, предстательная железа, почки, стенки желудка и эндометрий, на изображениях ДВ МРТ также имеют повышенный сигнал, что может привести к получению ложноположительных результатов оценки данных исследования [26, 27].

Особое место при оценке распространенности заболевания занимает костный мозг. ДВ МРТ играет неотъемлемую роль в обнаружении и характеристике поражений костного мозга, планировании биопсии или хирургического вмешательства, а также последующем наблюдении после лечения [28, 29].

Для оценки результатов ДВ МРТ костного мозга необходимо знать его нормальный состав, распределение, изменения, которые происходят с возрастом, а также факторы, влияющие на эти изменения. Например, красный костный мозг имеет неоднородный сигнал на разных последовательностях ДВ МРТ, что необходимо учитывать во избежание ошибочной интерпретации результатов [30].

Как утверждают D. Ballon и соавт., A.R. Padhani и соавт., у пациентов с лимфомой терапия может вызывать изменения интенсивности сигнала костного мозга на изображениях с ДВ МРТ: в процессе химиотерапии интенсивность сигнала снижается, а использование во время лечения факторов роста стимулирует костный мозг, что приводит к увеличению интенсивности сигнала [4, 23, 31, 32].

Ошибки интерпретации изменений костного мозга также могут быть вызваны наличием доброкачественных образований, гемангиомами или, например, остеонекротическими изменениями [32–34].

При наличии возможных остеонекротических изменений врачи лучевой диагностики должны понимать и учитывать, что это может быть обусловлено возможным осложнением, вызванным особенностями лечения, например использованием кортикостероидов или трансплантацией стволовых клеток [35–37].

Далее представлены клинические примеры практического применения ДВ МРТ у пациентов с лимфомами в условиях Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.

Клинический случай 1

Пациенту К., 20 лет, с диагнозом лимфомы Ходжкина выполнены ПЭТ/КТ-исследование, а также ДВ МРТ всего тела, по результатам которых выявлены множественные увеличенные лимфатические узлы шеи, средостения и брюшной полости. При сравнении результатов исследования на изображениях ДВ МРТ отчетливо прослеживается повышенный физиологический МР-сигнал от вещества кости, тазовых и паховых лим-

фатических узлов, селезенки, что может быть ошибочно расценено как поражение лимфомой (рис. 1).

Пациенту установлен диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз 2-го типа, IVA стадия, с поражением легких, селезенки, лимфатических узлов средостения, шейных, надключичных, ворот печени (международный прогностический индекс — 3 (июнь 2023 г.)). С июля по октябрь 2023 г. проведены 4 цикла химиотерапии по программе BEACOPP esc.

При сравнении применяемых диагностических методов точность ДВ МРТ в выявлении всех патологических очагов составила 100 %, несмотря на наличие таких очагов в легких, поскольку зачастую выявление экстранодальных легочных очагов может вызывать затруднение, обусловленное артефактами от дыхания.

Несмотря на выявленные в ходе обзора данные об ограничении возможности визуализации лимфатических узлов в околосердечной области, у данного пациента все патологически измененные лимфатические узлы в средостении были четко дифференцированы на основании не только изменения сигнала, но и в результате измерения размеров.

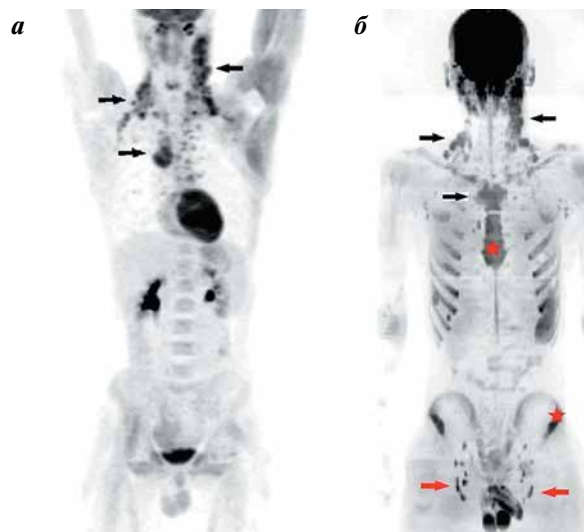


Рис. 1. Данные первичного обследования пациента: а — результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, всего тела (3D-реконструкция). Метаболически активные шейные, средостенные лимфатические узлы (стрелки); б — результаты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела (3D-реконструкция). Патологически измененные шейные, средостенные лимфатические узлы (черные стрелки); тазовые и паховые лимфатические узлы с физиологическим повышенным магнитно-резонансным сигналом (красные стрелки); физиологический повышенный магнитно-резонансный сигнал от вещества кости (красные звездочки); повышенный физиологический сигнал от селезенки

Fig. 1. Initial examination data: a — whole-body positron emission tomography combined with computed tomography (3D reconstruction): metabolically active cervical, mediastinal lymph nodes (arrows); b — diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the whole body (3D reconstruction): pathologically changed cervical, mediastinal lymph nodes (black arrows); pelvic and inguinal lymph nodes with physiologically increased magnetic resonance signal (red arrows); physiologically increased magnetic resonance signal from bone (red asterisks); increased physiological signal from the spleen

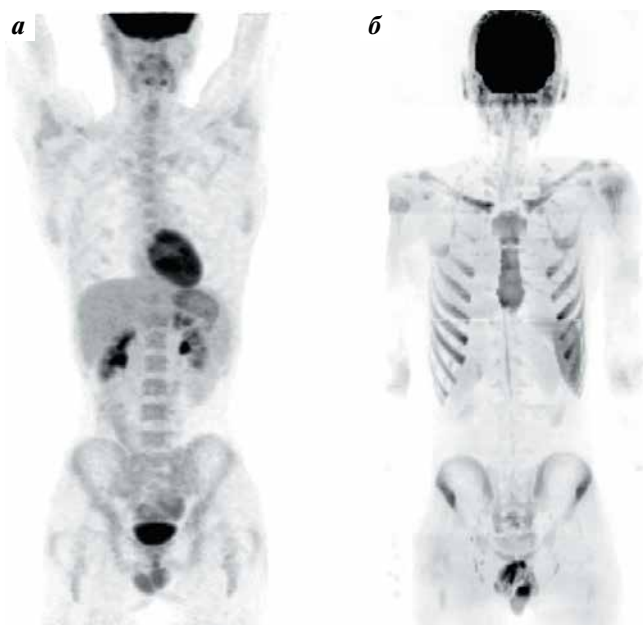


Рис. 2. Данные повторного обследования пациента: а — результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, всего тела (3D-реконструкция). Регресс метаболически активных лимфатических узлов. Полный ответ на лечение; б — результаты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела (3D-реконструкция). Отсутствие патологически измененных лимфатических узлов. Сохраняется повышенный физиологический магнитно-резонансный сигнал от селезенки и вещества кости

Fig. 2. Re-examination data: a — whole-body positron emission tomography combined with computed tomography (3D reconstruction): regression of metabolically active lymph nodes; complete response to treatment; б — whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (3D reconstruction): absence of pathologically altered lymph nodes; increased physiological magnetic resonance signal from the spleen and bone persists

Также отмечена безусловно анизотропная (физиологическая) диффузия в селезенке, которая присутствовала во время исследования. При ДВ МРТ для оценки потенциального поражения селезенки применялись в первую очередь размерные критерии и оценка ее структуры. В итоге, несмотря на наличие физиологической повышенной диффузии в селезенке, ее вовлечение в патологический процесс не подтверждено.

Далее повторно выполнены ПЭТ/КТ и ДВ МРТ для оценки динамики (рис. 2). При сравнении полученных результатов отмечено, что оба метода не выявили патологических очагов, на основании чего у пациента констатирован полный ответ на лечение.

При повторной ДВ МРТ у пациента сохраняется повышенный физиологический МР-сигнал от вещества кости и селезенки, что может вызвать трудности при объективной оценке ответа на лечение.

Клинический случай 2

Пациентка Л., 55 лет, диагноз фолликулярной лимфомы 1–2-го цитологического типа с нодулярным характером роста, II стадии, с поражением лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Проведено 4 курса паллиативной химиотерапии RB,



Рис. 3. Результаты компьютерной томографии брюшной полости пациентки. Забрюшинно слева — уплотнение клетчатки в области ранее пораженных лимфатических узлов (обведено), увеличения лимфатических узлов не выявлено

Fig. 3. Abdomen computed tomography. Left retroperitoneal — tissue compaction in the area of previously affected lymph nodes (circled), no enlargement of the lymph nodes was detected

достигнута метаболическая ремиссия (данные ПЭТ/КТ от 30.09.2020). До июля 2022 г. пациентке выполнялась поддерживающая иммунотерапия ритуксимабом, в период с 2022 по 2023 г. — ежегодное КТ-исследование для оценки динамики заболевания. Последнее КТ-исследование проведено в сентябре 2023 г. (рис. 3).

В сентябре 2024 г. пациентке выполнена ДВ МРТ. Результаты указывают на фактическое появление нового увеличенного забрюшинного лимфатического узла, что свидетельствует в пользу потенциального прогрессирования основного заболевания (рис. 4).

Поскольку применение только ДВ МРТ для объективного подтверждения прогрессирования болезни недостаточно, пациентке назначена ПЭТ/КТ, по результатам которой четко визуализируются описанный на ДВ МРТ забрюшинный лимфатический узел, имеющий увеличенные размеры, а также гиперметаболизм радиофармацевтического препарата (рис. 5).

На основании результатов ПЭТ/КТ, назначенной благодаря полученным данным ДВ МРТ, у пациентки подтверждено прогрессирование заболевания.

Заключение

Резюмируя обзор литературы с демонстрацией возможностей диагностики, можно с уверенностью заключить, что метод ДВ МРТ имеет большой потенциал и является наиболее привлекательным для диагностики пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на разных этапах, включая первичное стадирование, оценку ответа на лечение и выявление прогрессирования болезни. Метод уже используется во многих областях медицины, однако в случае онкогематологии его эффективность для выявления и оценки поражения костного мозга у пациентов с лимфомами во время и после лечения по-прежнему вызывает сложность.

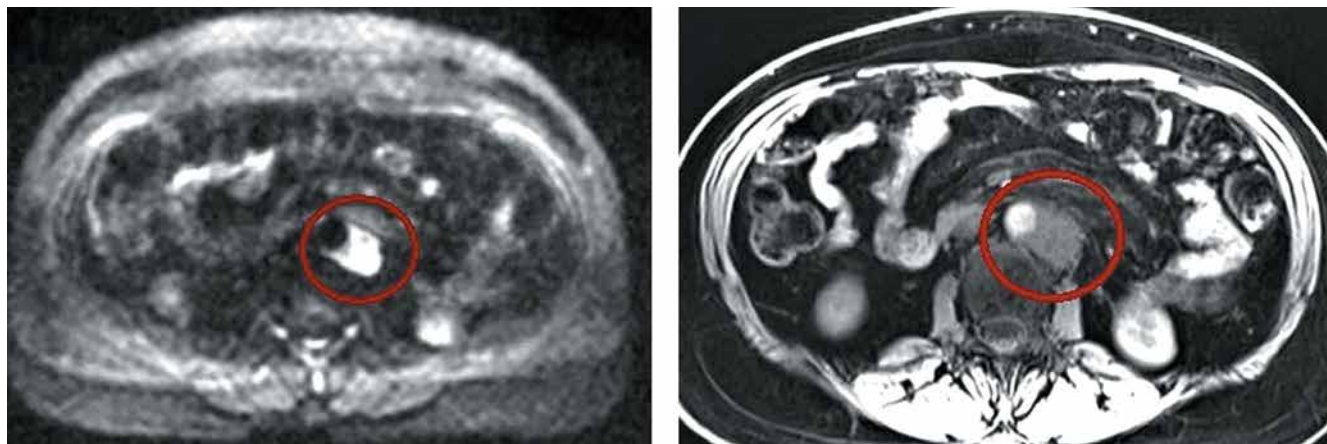


Рис. 4. Результаты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Забрюшинно слева — увеличенный лимфатический узел (обведен)
Fig. 4. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Left retroperitoneal — enlarged lymph node (circled)

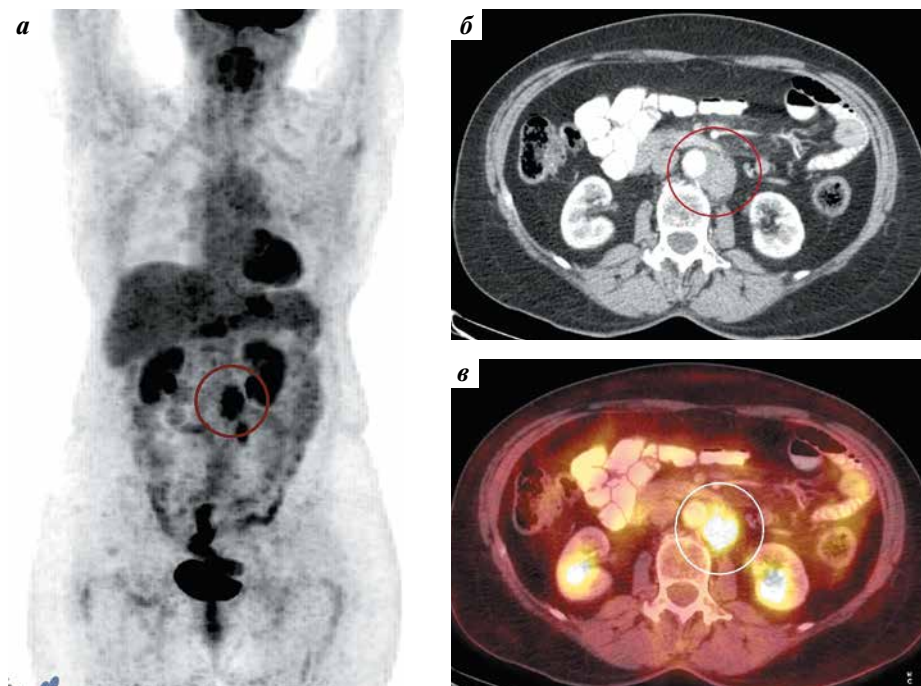


Рис. 5. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией: а — 3D-реконструкция; б, в — аксиальные срезы. Забрюшинно слева — увеличенный метаболически активный лимфатический узел (обведен)
Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography: а — 3D reconstruction; б, в — axial sections. Left retroperitoneal — enlarged metabolically active lymph node (circled)

Роль ДВ МРТ все еще остается спорной для оценки как поражений селезенки, поскольку имеет физиологический повышенный сигнал, так и лимфатических узлов в средостении из-за артефактов, связанных с сердечными сокращениями и дыхательными движениями.

По сравнению с другими методами ДВ МРТ имеет как неоспоримые преимущества, так и явные ограни-

чения и трудности, требующие дальнейших исследований и наблюдений.

Таким образом, ДВ МРТ является отличной потенциальной альтернативой ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, главным образом за счет отсутствия рентгеновского и ионизирующего излучения на пациента, а также за счет его доступности и дешевизны.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рукавицын О.А., Троян В.Н., Крюков Е.В. и др. Лучевая диагностика при заболеваниях системы крови. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 224 с. DOI: 10.33029/9704-6333-8-DIA-2021-1-224
2. Рукавицын О.А., Троян В.Н., Крюков Е.В. et al. Radiologic diagnostics for blood system diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 224 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-6333-8-DIA-2021-1-224
3. Рукавицын О.А., Удалева В.Ю., Агеева Т.А. и др. Гематология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 916 с. DOI: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916
4. Rukavitsyn O.A., Udal'eva V.Yu., Ageeva T.A. et al. Hematology: National Guide. 2nd edn, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 916 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916
5. Glockner J.F., Hu H.H., Stanley D.W. et al. Parallel MR imaging: a user's guide. *Radiographics* 2005;25(5):1279–97. DOI: 10.1148/rg.255045202
6. Ballon D., Watts R., Dyke J.P. et al. Imaging therapeutic response in human bone marrow using rapid whole-body MRI. *Magn Reson Med* 2004;52(6):1234–8. DOI: 10.1002/mrm.20291
7. De Bazelaire C., de Kerviler E. From multislice CT to whole-body biomarker imaging in lymphoma patients. *Eur Radiol* 2011;21(3):555–8. DOI: 10.1007/s00330-010-2035-9
8. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860–1.
9. Cheson B.D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015;4(1):5. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.03
10. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
11. Brenner D., Elliston C., Hall E. et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):289–96. DOI: 10.2214/ajr.176.2.1760289
12. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360. DOI: 10.1136/bmj.f2360
13. Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F. et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001;12(6):825–30. DOI: 10.1023/a:1011169332265
14. Townsend D.W. Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol* 2008;53(4):R1–39. DOI: 10.1088/0031-9155/53/4/R01
15. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R. et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2009;70(3):409–17. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.054
16. Darge K., Jaramillo D., Siegel M.J. Whole-body MRI in children: current status and future applications. *Eur J Radiol* 2008;68(2):289–98. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.05.018
17. Wong F.C., Kim E.E. A review of molecular imaging studies reaching the clinical stage. *Eur J Radiol* 2009;70(2):205–11. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.01.049
18. Lin C., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient mapping for staging patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Radiol* 2010;20(8):2027–38. DOI: 10.1007/s00330-010-1758-y
19. Dudeck O., Zeile M., Pink D. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(5):1109–13. DOI: 10.1002/jmri.21358
20. Wu X., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Pertovaara H. et al. Diffusion-weighted MRI in early chemotherapy response evaluation of patients with diffuse large B-cell lymphoma – a pilot study: comparison with 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *NMR Biomed* 2011;24(10):1181–90. DOI: 10.1002/nbm.1689
21. Chen Y., Zhong J., Wu H., Chen N. The clinical application of whole-body diffusion-weighted imaging in the early assessment of chemotherapeutic effects in lymphoma: the initial experience. *Magn Reson Imaging* 2012;30(2):165–70. DOI: 10.1016/j.mri.2011.09.019
22. Gu J., Chan T., Zhang J. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(3):W384–91. DOI: 10.2214/AJR.10.5692
23. Stéphane V., Samuel B., Vincent D. et al. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol* 2013;82(11):2011–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.042
24. Van Ufford H.M., Kwee T.C., Beek F.J. et al. Newly diagnosed lymphoma: initial results with whole-body T1-weighted, STIR, and diffusion-weighted MRI compared with 18F-FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):662–9. DOI: 10.2214/AJR.10.4743
25. Padhani A.R., Koh D.M., Collins D.J. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology* 2011;261(3):700–18. DOI: 10.1148/radiol.11110474
26. Le Bihan D., Poupon C., Amadon A., Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(3):478–88. DOI: 10.1002/jmri.20683
27. Nasu K., Kuroki Y., Sekiguchi R. et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med* 2006;24(6):438–44. DOI: 10.1007/s11604-006-0053-y
28. Koh D.M., Padhani A.R. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br J Radiol* 2006;79(944):633–5. DOI: 10.1259/bjr/29739265
29. Connors J.M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6400–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.016
30. Eissa L., Abdel Razek A.A.K., Helmy E. Arterial spin labeling and diffusion-weighted MR imaging: utility in differentiating idiopathic orbital inflammatory pseudotumor from orbital lymphoma. *Clin Imaging* 2021;71:63–8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.10.057
31. Eraky A.M., Beck R.T., Treffy R.W. et al. Role of advanced MR imaging in diagnosis of neurological malignancies: current status and future perspective. *J Integr Neurosci* 2023;22(3):73. DOI: 10.31083/j.jin2203073
32. Giraudo C., Simeone R., Fosio M. et al. Diagnostic value of PET/MR with DWI for Burkitt lymphoma. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(10):1867. DOI: 10.3390/diagnostics11101867
33. Hwang S., Panicek D.M. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 2. Skeletal Radiol 2007;36(11):1017–27. DOI: 10.1007/s00256-007-0308-4
34. Liu Y., Wang Y., Wang P., Yu Q. A retrospective study to evaluate the CT and MR imaging findings of non-Hodgkin's lymphoma affecting the jaw bones. *Oral Radiol* 2022;38(4):509–16. DOI: 10.1007/s11282-021-00582-y
35. Sharma S., Leung W.H., Deqing P. et al. Osteonecrosis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation: study of prevalence, risk factors and longitudinal changes using MR imaging. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1067–74. DOI: 10.1038/bmt.2011.234
36. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S. et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763

35. Thuy T.T.M., Trang N.T.H., Vy T.T. et al. Role of diffusion-weighted MRI in differentiation between benign and malignant anterior mediastinal masses. *Front Oncol* 2022;12:985735. DOI: 10.3389/fonc.2022.985735
36. Toledano-Massiah S., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging in Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Radiographics* 2015;35(3):747–64. DOI: 10.1148/rg.2015140145
37. Winzer R., Hoberück S., Zöphel K. et al. Diffusion-weighted MRI for initial staging in Hodgkin's lymphoma: comparison with FDG PET. *Eur J Radiol* 2020;123:108775. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108775

Вклад авторов

С.А. Алексеев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
В.Н. Троян: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи;
О.А. Рукавицын: проверка критически важного интеллектуального содержания;
А.А. Трефилов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

S.A. Alekseev: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, article writing;
V.N. Troyan: verification of critical intellectual content, final article approval;
O.A. Rukavitsyn: verification of critical intellectual content;
A.A. Trefilov: design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Алексеев / S.A. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>
В.Н. Троян / V.N. Troyan: <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>
О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
А.А. Трефилов / A.A. Trefilov: <https://orcid.org/0000-0002-9885-5829>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>



Поражения глаз при рецидиве острого лейкоза у детей: особенности диагностики и лечения

Г.А. Раджабова¹, В.Д. Машиц², Л.В. Науменко³, Т.Т. Валиев^{1, 4, 5}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Республика Беларусь, 223053 Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

³ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 155522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Галимат Абдулхаликовна Раджабова galimatradjabova2001@gmail.com

С развитием современной химиотерапии прогноз для детей с острым лейкозом (ОЛ) существенно улучшился, что позволило достичь высоких показателей выживаемости. Однако, несмотря на эти достижения, рецидивы и рефрактерное течение ОЛ не являются редкостью. Особенную сложность в диагностике вызывают экстрамедуллярные рецидивы с поражением почек, гонад, мягких тканей, центральной нервной системы и глаз.

Клинические проявления поражения глаз при ОЛ могут быть представлены снижением зрения, отеком диска зрительного нерва, экзофтальмом в результате инфильтрации зрительного нерва и интраорбитальных тканей лейкоэмическими бластными клетками. Настороженность детских онкологов, офтальмологов в отношении возможности развития рецидивов ОЛ с поражением глаз должна диктовать объем обследования, включающий магнитно-резонансную томографию, осмотр на ретинальной камере, проведение спинномозговой пункции и морфоиммунологическую верификацию патологического процесса. К сожалению, в настоящее время интраокулярные рецидивы ОЛ часто имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, интраокулярный рецидив, дети

Для цитирования: Раджабова Г.А., Машиц В.Д., Науменко Л.В., Валиев Т.Т. Поражения глаз при рецидиве острого лейкоза у детей: особенности диагностики и лечения. Онкогематология 2025;20(1):73–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>

Ocular involvement in pediatric patients with acute leukemia relapse: points of diagnosis and treatment

G.A. Radzhabova¹, V.D. Mashchyts², L.V. Naumenko³, T.T. Valiev^{1, 4, 5}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk Region 223053, Republic of Belarus;

³N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 155522, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Galimat Abdulkhalikovna Radzhabova galimatradjabova2001@gmail.com

In consequence of the development of modern chemotherapy protocols, the prognosis for children with acute leukemia (AL) has significantly improved, which has allowed achieving high survival rates. However, despite these achievements, relapses and refractory course of AL are not uncommon. Extramedullary relapses with the kidneys, gonads, soft tissues, central nervous system and eyes involvement are especially difficult to diagnose.

Clinical manifestations of eye involvement in AL can be represented by decreased vision, swelling of the optic disc, exophthalmos, due to infiltration of the optic nerve and intraorbital tissues by leukemic blasts. The alertness of pediatric oncologists and ophthalmologists regarding the possibility of AL relapses with eye localization should determine the scope of examination, including MRI, retinal camera examination, spinal tap and morphological and immunological verification of the pathological process. Unfortunately, intraocular AL relapses currently often have an extremely poor prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, intraocular relapse, children

For citation: Radzhabova G.A., Mashchyts V.D., Naumenko L.V., Valiev T.T. Ocular involvement in pediatric patients with acute leukemia relapse: points of diagnosis and treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):73–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-73-79>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным вариантом лейкоза у детей, составляя около 75 % всех случаев [1]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) встречается реже — в 15–20 % случаев — и характеризуется более высокой частотой рецидивов и худшим прогнозом по сравнению с ОЛЛ, особенно у детей старшего возраста [2].

По данным ряда исследований, общая выживаемость при ОЛЛ может превышать 90 % [3], тогда как для ОМЛ, несмотря на значительный прогресс в понимании процессов онкогенеза, интенсификацию современных протоколов терапии с широким применением высокодозных режимов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 5-летняя общая выживаемость остается невысокой — 74 ± 2 % [4]. Основными неблагоприятными факторами, влияющими на общую и бессобытийную выживаемость при ОМЛ, являются рефрактерность опухолевых клеток к проводимой терапии (3–19 % случаев) и рецидивы заболевания (30–40 %) [5].

Важно отметить, что рецидивы острых лейкозов (ОЛ) могут возникать не только в костном мозге, но и экстрамедуллярно, в том числе в структурах зрительного анализатора. По данным литературы, поражение глаз при рецидиве ОЛЛ развивается всего в 2,2 % случаев и может представлять собой как изолированный рецидив, так и сочетание с рецидивом другой локализации (центральная нервная система (ЦНС), костный мозг, почки, лимфатические узлы и др.) [6].

Патофизиологические механизмы глазных нарушений при ОЛ включают:

- 1) непосредственную инфильтрацию структур глаза и орбиты неопластическими клетками;
- 2) сосудистые аномалии, затрагивающие сетчатку;
- 3) нейроофтальмологические нарушения [7].

В 1-м случае могут наблюдаться инвазия хориоидеи, гифема, гипопион, гетерохромия радужки, вторичная глаукома, экзофтальм и эписклерит [8, 9]; во 2-м — кровоизлияния в сетчатку, пятна Рота, окклюзия сосудов, отслойка сетчатки, микроаневризмы, а также расширение и извитость вен [8, 9]; в 3-м случае инфильтрация зрительного нерва может привести к параличу черепно-мозговых нервов и отеку диска

зрительного нерва [10]. Наиболее частой является инфильтрация сосудистой оболочки, составляющая 50–82 % случаев глазных рецидивов при ОЛ [7].

Офтальмологические проявления ОЛЛ и ОМЛ варьируют, но в каждом случае они могут существенно влиять на качество жизни пациентов и приводить к необратимой слепоте или фатальному исходу без лечения. При ОЛЛ чаще отмечают экстравазкулярные проявления в виде лимфобластного инфильтрата, который может приводить к перипапиллярному отеку, экзофтальму и даже невриту зрительного нерва [11]. У детей с ОЛЛ и поражением глаз наблюдаются такие симптомы, как диплопия, покраснение глаз и снижение остроты зрения. В отличие от этого, ОМЛ чаще проявляется в виде геморрагических симптомов, таких как ретинальные кровоизлияния и петехии. Это связано с более выраженной тромбоцитопенией, характерной для ОМЛ [12]. Глазные проявления могут включать не только геморрагии, но и инфильтрацию миелобластами тканей глаза, что может приводить к серьезным осложнениям вплоть до слепоты. У пациентов с ОЛЛ, как правило, лучший прогноз в отношении глазных проявлений благодаря более высокой общей выживаемости и возможности эффективной терапии. При ОМЛ же глазные проявления могут указывать на выраженную диссеминацию опухолевого процесса с массивным поражением экстрамедуллярных зон и худший прогноз.

Клинический случай 1

Пациент М., 2006 года рождения, заболел в начале января 2022 г. Дебют заболевания — появление болевого синдрома в правой околоушной области с распространением боли по ходу лицевого нерва и снижением активности мышц лица справа. При осмотре пациента лор-патологии не обнаружено, рекомендована консультация врача-невролога, который назначил терапию преднизолоном и иглоукалывания.

В динамике у пациента отмечалось затруднение дыхания, в связи с чем 08.02.2022 проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой в переднем-верхнем средостении выявлено новообразование размерами $85 \times 118 \times 94$ мм с наличием справа плеврального выпота 300 мл. Пациент был

экстренно госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу, где заподозрена лимфома.

При осмотре — состояние больного тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью. Температура тела нормальная. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Частота дыхания 21 в минуту, артериальное давление 122/73 мм рт. ст., пульс 89 уд/мин. Печень при пальпации +1 см из-под края реберной дуги, плотно-эластической консистенции, селезенка +1 см аналогичных свойств.

В общем анализе крови уровень гемоглобина 92 г/л, эритроцитов $3,1 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов $72 \times 10^9/л$, лейкоцитов $9 \times 10^9/л$ (лимфоциты 29 %, сегментоядерные нейтрофилы 19 %, палочкоядерные нейтрофилы 4 %, моноциты 7 %, эозинофилы 3 %, бластные клетки 38 %). По данным биохимического анализа крови уровень лактатдегидрогеназы 490 Ед/л.

В рамках протокола обследования выполнена костномозговая пункция. В миелограмме отмечено увеличение количества бластных клеток до 30 %. По результатам иммунофенотипирования (ИФТ) бластные клетки характеризовались экспрессией следующих маркеров: CD1a — 51 %, CD2 — 100 %, CD3 — 54 %, CD4 — 16 %, CD5 — 100 %, CD7 — 100 %, CD8 — 16 %, CD56 — 0 %, cytCD3 — 71 %, CD45 — 100 %, CD48 — 0 %. В-линейные антигены на бластной популяции клеток не определялись. В соответствии с данными ИФТ диагностирован Т-III (кортикальный) вариант ОЛЛ.

Признаков поражения ЦНС при клиническом осмотре, исследовании ликвора и магнитно-резонансной томографии (МРТ) не выявлено.

В феврале 2022 г. инициировано лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009. После 1-й фазы I протокола программного лечения по данным костномозговой пункции на 15-й и 33-й дни, а также по результатам КТ органов грудной клетки у пациента отмечен полный ответ. В марте 2022 г. достигнут отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ).

При проведении дальнейшего лечения 2-й фазы протокола I отмечены снижение остроты зрения, появление головных болей. Заподозрен ранний рецидив Т-клеточного ОЛЛ (Т-ОЛЛ). По данным морфоиммунологического исследования костного мозга признаков рецидива не выявлено. При цитологическом и ИФТ-исследовании ликвора количество бластных клеток составило 60 % (Т-III иммунофенотип). По данным МРТ головного мозга данных о поражении вещества и оболочек головного мозга не выявлено. Дальнейшее лечение включало проведение блоков интенсивной химиотерапии с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат, цитарабин, преднизолон). После завершения 1-го блока терапии головные боли у пациента регрессировали, острота зрения восстановилась.

При осмотре офтальмологом отмечена отечность диска зрительного нерва справа.

В соответствии с протоколом лечения перед 2-м блоком полихимиотерапии ребенку снова выполнены спинномозговая пункция с интратекальным введением химиопрепаратов, костномозговая пункция и определение МОБ-статуса. В ликворе бластные клетки не обнаружены, статус МОБ — отрицательный (13.07.2022). В костном мозге сохранялась морфоиммунологическая ремиссия.

Однако через месяц на фоне продолжающегося противоопухолевого лекарственного лечения по блоковой программе протокола ALL IC-BFM 2009 отмечена резкая отрицательная динамика в виде появления слезотечения и ухудшения зрения. Проведена спинномозговая пункция с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона. При цитологическом исследовании ликвора количество бластных клеток составило 96 %. Признаков поражения костного мозга по результатам миелограммы и ИФТ не выявлено. 15.08.2022 проведена МРТ с внутривенным контрастированием: выраженный отек зрительного нерва, картина в большей степени соответствует лейкомической инфильтрации дисков зрительных нервов и самих зрительных нервов с обеих сторон, правого преддверно-улиткового нерва.

В связи с признаками изолированного прогрессирования Т-ОЛЛ по ЦНС принято решение о проведении спинномозговых пункций с интратекальным введением триплета (метотрексат, цитарабин и преднизолон) каждый 5-й день в течение 3 нед. Санация ликвора достигнута после 4 интратекальных введений цитостатиков. В костном мозге к 30.08.2022 сохранялись цитологическая ремиссия (количество бластных клеток 0,6 %) и МОБ-отрицательный статус (Т-линейные предшественники с aberrантным иммунофенотипом составляли 0,00057 %). Тем не менее по данным МРТ отмечены патологические изменения со стороны стекловидного тела справа и уменьшение степени инфильтрации дисков зрительных нервов с обеих сторон и правого преддверно-улиткового нерва. Для уточнения характера патологических изменений в стекловидном теле проведено микрохирургическое вмешательство — трансконъюнктивальная частичная витрэктомия (для морфологического и ИФТ-исследования).

14.09.2022 выполнена биопсия стекловидного тела, по результатам цитологического исследования среди эритроцитов и бесструктурных крошковидных масс визуализируются единичные клетки типа макрофагов, а также немногочисленные лимфобласты. Цитологическая картина соответствует лимфопролиферативному заболеванию. Проведено иммунологическое исследование опухолевого субстрата методом непрямой иммунофлуоресценции, по результатам которого подтверждена Т-линейная природа бластных клеток. Следовательно, констатируется прогрессирование Т-ОЛЛ с поражением зрительного и преддверно-улиткового нервов, стекловидного тела справа.

За период с 17.09.2022 по 19.09.2022 у пациента отмечено резкое возрастание уровня лейкоцитов в общем

анализе крови до $90 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $25 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле количество бластных клеток 72 %. 19.09.2022 появились жалобы на онемение подбородка, отмечены заторможенность, слабость. По данным костномозговой пункции количество бластных клеток составило 95 %. При цитологическом исследовании ликвора количество бластных клеток 43 %. Полученные данные позволили констатировать дальнейшее прогрессирование Т-ОЛЛ по ЦНС и костному мозгу.

В качестве терапии 2-й линии проведена схема FLAI (флударабин, цитарабин и идарубицин), но терапевтический эффект не получен. Летальный исход констатирован в октябре 2022 г.

Клинический случай 2

Пациент К., 2007 года рождения, в декабре 2022 г. получал стационарное лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции. На 3-й день терапии ребенок пожаловался на острую боль в левой ноге. При осмотре обнаружен отек, в связи с чем пациент переведен в хирургическое отделение с направительным диагнозом «левосторонний илеофemorальный флеботромбоз». В течение 2 дней больной получал антикоагулянтную терапию фраксипарином в дозе 86 МЕ/кг 2 раза в сутки подкожно, но после обнаружения моноцитоза 54 %, метамиелоцитов 3 % и скорости оседания эритроцитов 61 мм/ч в общем анализе крови переведен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь) для дообследования и лечения. При поступлении клинические признаки тромбоза отсутствовали. Температура тела была нормальной, периферической лимфаденопатии не выявлено, размеры печени и селезенки при пальпации и перкуссии были нормальными.

В общем анализе крови обнаружены бластные клетки — 44 % (уровень лейкоцитов $20,78 \times 10^9/\text{л}$, палочко-ядерных нейтрофилов 2 %, сегментоядерных нейтрофилов 5 %, лимфоцитов 26 %, моноцитов 23 %).

По данным миелограммы количество бластных клеток составляло 92 %: крупные с высоким и средним ядерно-цитоплазматическим соотношением, нежной структурой хроматина и умеренно базофильной цитоплазмой. При цитохимическом исследовании бластных клеток:

- реакция на миелопероксидазу — 53 %, положительная;
- реакция на гликоген — 4 %, положительная, диффузная;
- реакция на липиды — 61 %, положительная.

Согласно критериям FAB-классификации по морфологическим и цитохимическим особенностям бластные клетки соответствовали М5-варианту ОМЛ.

По результатам ИФТ костного мозга выделена популяция атипичных клеток (74 %) с фенотипом монобластов, CD64 — 100 %.

Рearанжировки BCR/ABL1, CBFB/MYH11, AML1/ETO, PML/RAR α , FLT-ITD, MLL, NUP98 в бластных клетках не найдены.

Согласно полученным данным установлен диагноз ОМЛ, М5-вариант, начато лечение по протоколу ОМЛ-ММ 2020. После блока ADE-HAM, а затем HD-ARA-C+IDA достигнуты морфологическая ремиссия и МОБ-отрицательный статус. Последующие курсы терапии включали 2 блока химиотерапии в соответствии с протоколом. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с учетом анамнеза не показано, и в июне 2023 г. пациент был выписан из отделения под динамическое наблюдение детского онколога и педиатра.

В конце августа 2023 г., через 2 мес после окончания лечения, ребенок пожаловался на ноющие боли в нижней части грудного отдела позвоночника и снижение зрения в левом глазу. В этот же день выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой отмечены КТ-признаки прогрессирования основного заболевания (ОМЛ): появление опухолевой инфильтрации павертебральной клетчатки на уровне позвонков Th7–10; немногочисленные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы; многочисленные узловые образования (инфильтраты?) по паракостальной плевре. После оценки результатов КТ пациент был госпитализирован и ему проведена костномозговая пункция, по данным которой бластные клетки не обнаружены. Однако после выполнения МРТ в заднем полюсе стекловидного тела левого глазного яблока обнаружено образование вытянутой формы с неровными контурами, не накапливающее контрастный препарат (лейкемическая инфильтрация?) (рис. 1).

Выполнена биопсия образования стекловидного тела (рис. 2). При морфологическом исследовании клеточность стеклопрепаратов средняя, зона осаждения контурирована нерезко. По результатам цитогенетического



Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга, T2-взвешенный режим (turbo-spin echo T2). Слева в проекции стекловидного тела в заднем полюсе определяется образование с неровными контурами размерами $13 \times 4 \times 13$ мм, не накапливающее контрастное вещество, с ограничением диффузии

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain, T2 weighted mode (turbo-spin echo T2). In the projection of the left vitreous body, in its posterior pole, formations with uneven contours measuring $13 \times 4 \times 13$ mm, not accumulating contrast agent, with diffusion limitation were identified

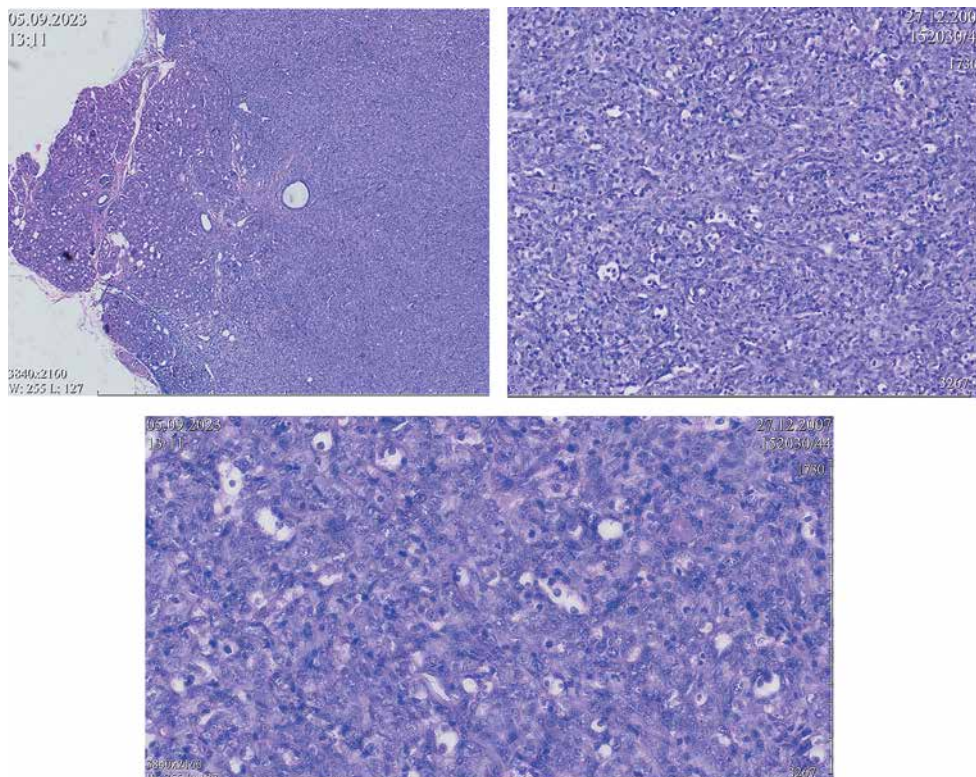


Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптата стекловидного тела. Отмечается полное стирание структуры пораженной ткани за счет мономорфной пролиферации миелоидных бластных клеток
Fig. 2. Histological examination of vitreous body biopsy. Complete erasure of the affected tissue structure due to monomorphic proliferation of myeloid blast cells is observed

исследования в клетках опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, выявлена реаранжировка гена NUP98.

После проведения консилиума, с учетом экстрамедуллярного рецидива ОМЛ, М5-вариант по FAB-классификации, принято решение о проведении 2 блоков химиотерапии (FLAG+IDA, FLAG) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — протокол Relapse AML 2001. После проведенного лечения по результатам КТ органов грудной клетки и МРТ головного мозга отмечена стабилизация опухолевого процесса (октябрь 2023 г.).

14.11.2023 у ребенка диагностирована инфекция COVID-19, по поводу которой он получал лечение в профильном стационаре.

11.12.2023 констатируется прогрессирование ОМЛ: по данным МРТ выявлены диффузное поражение костей мозгового и лицевого черепа с параоссальными мягкоткаными компонентами, диффузная (лейкемическая?) инфильтрация костей (тел всех позвонков, ребер, грудины, костей таза), утолщение паравerteбральной клетчатки (лейкемическое поражение?) на уровне позвонка Th9 с отрицательной динамикой, множественные опухолевые (лейкемические?) поражения в подкожной клетчатке спины и поясничной области, многоочаговое поражение почек.

В рамках противоопухолевого лекарственного лечения проведен курс цитарабина и даунорубицина в течение

5 дней, однако наблюдалась отрицательная динамика. В связи с персистирующей инфекцией COVID-19, ухудшением состояния и рефрактерностью течения основного заболевания пациенту присвоен паллиативный статус. В январе 2024 г., спустя полгода после подтверждения рецидива, пациент умер от прогрессирования основного заболевания и имеющихся осложнений.

Обсуждение

Применение современных риск-адаптированных протоколов химиотерапии, реализация программ иммуно- и таргетного противоопухолевого лекарственного лечения позволили достичь многолетней общей выживаемости детей с ОЛЛ >90 %. Тем не менее у некоторых пациентов заболевание приобретает рефрактерное или рецидивирующее течение с мультисистемным поражением. Согласно результатам различных исследований, распространенность поражения глаз у пациентов с ОЛ широко варьирует и составляет 9–90 % [13]. Подобное расхождение обусловлено отсутствием единых критериев определения поражения глаз при ОЛ, субъективными причинами, зависящими от квалификации офтальмолога при осмотре глазного дна и на ретинальной камере, невозможностью в большинстве случаев подтвердить лейкемическое поражение морфоиммунологически путем проведения микрохирургических офтальмологических вмешательств. В результате анализа данных офтальмологических осмотров

глазного дна показано, что до 69 % всех пациентов с лейкозами демонстрируют изменения глазного дна на том или ином этапе течения заболевания [14].

Поражение структур глазницы и зрительного анализатора является 3-м по частоте при ОЛ после вещества головного мозга/мозговых оболочек и яичек [15], что диктует необходимость обязательного проведения офтальмологического осмотра пациентам с ОЛ. V. Russo и соавт. изучили офтальмологические проявления у 180 детей с ОЛ и обнаружили, что глазные проявления встречались с большей частотой у пациентов с ОМЛ (66 %), чем с ОЛЛ (15,1 %). Кроме того, показано, что рецидивы ОЛ с поражением ЦНС и костного мозга чаще развивались у пациентов со специфическими глазными проявлениями ОЛ (63,1 %), чем с неспецифическими поражениями глаз (42 %) или без орбитальных или глазных поражений (29,2 %) [16].

В представленных клинических наблюдениях оба пациента с глазными проявлениями рецидивов ОЛЛ и ОМЛ были почти одного возраста (2006 и 2007 года рождения соответственно), на момент дебюта заболевания им было по 15 лет. Во многих исследованиях изучалось влияние возраста на вероятность поражения структур орбиты и зрительного анализатора при ОЛ и обнаружено, что частота офтальмологических проявлений ОЛ увеличивалась с возрастом у детей, особенно при ОЛЛ, тогда как в группе больных ОМЛ подобных корреляций не отмечено. Данные выводы сделаны в рамках проведенного моноцентрового исследования, но с учетом редкой частоты встречаемости поражений структур зрительного анализатора при ОЛ у детей необходима проверка полученных данных в многоцентровом исследовании [17, 18].

Особенно следует отметить, что назначение глюкокортикостероидов недопустимо без предварительного полного исключения ОЛ. В 1-м клиническом наблюдении врачом-неврологом назначен преднизолон по поводу выявленной профильной патологии, но остается неясным, был ли полностью исключен ОЛ (данные общего анализа крови на момент обращения

к неврологу не представлены). Глюкокортикостероиды обладают противовоспалительными, иммуносупрессивными и антилейкемическими эффектами, поэтому их назначение вне протокола лечения ОЛЛ влечет за собой формирование рефрактерных опухолевых субклонов, что значительно ухудшает прогноз даже при проведении последующего программного лечения.

Поражение анатомических структур глаза при рецидиве ОЛ является фактором неблагоприятного прогноза, что и было отмечено в наших клинических примерах, когда после инициально успешного лечения развился окулярный рецидив с последующей диссеминацией опухолевого процесса за счет формирования резистентности ОЛ к проводимой терапии. Возможно, более направленная доставка химиопрепаратов к пораженному органу зрения сможет улучшить результаты лечения интраокулярных рецидивов ОЛ. Например, проведение селективной интраартериальной химиотерапии может повысить эффективность лечения, но слишком стремительное развитие рецидива и недоступность подобного метода в большинстве специализированных клиник являются ограничивающими факторами его практического применения.

Заключение

Поражения глаз при ОЛ как в случаях инициальной диагностики, так и при рецидиве заболевания являются фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с возможностью поражения ЦНС и генерализованных рецидивов, что диктует необходимость обязательного осмотра офтальмологом всех больных ОЛ. В случае обнаружения поражения глаз при ОЛ необходимо совместное ведение больного детским онкологом/гематологом и офтальмологом с привлечением микрохирурга для своевременной биопсии и морфоиммунологической верификации диагноза при изолированном поражении органа зрения. Развитие технологии интраартериальной химиотерапии, возможно, позволит повысить результаты лечения интраокулярных поражений при ОЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mohammadian-Hafshejani A., Farber I.M., Kheiri S. Global incidence and mortality of childhood leukemia and its relationship with the Human Development Index. *PLoS One* 2024;19(7):e0304354. DOI: 10.1371/journal.pone.0304354
2. Mamo W., Moges A., Yesuf S.A. et al. Treatment outcomes of pediatric acute myeloid leukemia (AML) and associated factors in the country's tertiary referral hospital, Ethiopia. *BMC Cancer* 2024;24(1):640. DOI: 10.1186/s12885-024-12404-5
3. PDQ pediatric treatment editorial board. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): health professional version. 2024. In: PDQ cancer information summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002—.
4. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(1):37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
5. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. *Онкогематология* 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27
6. Gillette T.B., Cabrera M.T., Tarlock K. et al. Rapidly progressive, isolated subretinal leukemic relapse: a case report. *Ocul Oncol Pathol* 2018;4(4):220–4. DOI: 10.1159/000484054

7. Yalcinbayir O., Baytan B., Gelisken O. et al. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients under treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J AAPOS* 2017;21(2):131–5.e1. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.12.002
8. Chaudhuri T., Roy S., Roy P. Ischaemic optic neuropathy induced sudden blindness as an initial presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(4):335–6. DOI: 10.4103/0971-5851.125266
9. Sharma T., Grewal J., Gupta S., Murray P.I. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)* 2004;18(7):663–72. DOI: 10.1038/sj.eye.6701308
10. De Queiroz Mendonca C., Freire M.V., Viana S.S. et al. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: a five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res* 2019;76:24–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.11.017
11. Azad S.V., Banerjee M., Parmanand K., Venkatesh P. Isolated optic nerve involvement in acute lymphoblastic leukaemia: a red flag for early relapse. *BMJ Case Rep* 2021;14(6):e243689. DOI: 10.1136/bcr-2021-243689
12. Yabas Kiziloglu O., Mestanoglu M., Totuk Gedar O.M. et al. Recurrence of acute lymphoblastic leukemia manifesting as serous retinal detachments and optic disc swelling. *Int Ophthalmol* 2018;38(4):1791–5. DOI: 10.1007/s10792-017-0648-6
13. Wang L., Ashraf D.C., Kinde B. et al. Hypodiploid B-lymphoblastic leukemia presenting as an isolated orbital mass prior to systemic involvement: a case report and review of the literature. *Diagnostics (Basel)* 2020;11(1):25. DOI: 10.3390/diagnostics11010025
14. Koshy J., John M.J., Thomas S. et al. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(8):659–64. DOI: 10.4103/0301-4738.169789
15. Mozaheb Z., Khoei A. Bilateral conjunctival infiltration as an extramedullary relapse of AML. *Case Rep Hematol* 2018;2018:9590469. DOI: 10.1155/2018/9590469
16. Russo V., Scott I.U., Querques G. et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(4):619–23. DOI: 10.1177/112067210801800420
17. Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Riberio R.C. Acute myeloid leukemia. In: *Childhood leukemia*. Ed.: C.H. Pui. 2nd edn. USA, 2006. Pp. 499–540.
18. Orhan B., Malbora B., Akça B. et al. Ophthalmologic findings in children with leukemia: a single-center study. *Turk J Oftalmol* 2016;46(2):62–7. DOI: 10.4274/tjo.03880

Вклад авторов

Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, предоставление и анализ клинично-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;
В.Д. Машиц, Л.В. Науменко: предоставление и анализ клинично-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

G.A. Radzhabova, T.T. Valiev: concept and design development, literature review, provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval;
V.D. Mashchyts, L.V. Naumenko: provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Раджабова / G.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0009-0008-8297-3629>
В.Д. Машиц / V.D. Mashchyts: <https://orcid.org/0009-0005-7523-069X>
Л.В. Науменко / L.V. Naumenko: <https://orcid.org/0000-0002-1875-9176>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмоклеточного лейкоза

И.В. Черкашина¹, М.А. Вернюк¹, С.В. Семочкин^{1,2}, Л.С. Хайруллина¹, А.М. Червонцева¹, Т.Ю. Смирнова¹,
Х.С. Косумова¹, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ирина Васильевна Черкашина laivcher@gmail.com

Плазмоклеточный лейкоз — редкое, агрессивное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток, имеющее много общих черт как с плазмоклеточными новообразованиями, так и с острыми лейкозами. Несмотря на существенные изменения в подходах к терапии, прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным.

Приведено описание случая первичного плазмоклеточного лейкоза у пациентки 62 лет, которая не имела ответа на индукционную программу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). С учетом наличия t(11;14) в схему терапии включен высокоселективный ингибитор Bcl-2 венетоклакс (схема Ven-Vd). После 3 циклов индукции на основе венетоклакса достигнута очень хорошая частичная ремиссия. Далее реализованы высокодозная химиотерапия MEL200, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и 2 цикла консолидации Ven-Vd с достижением полного ответа. Отрицательный статус минимальной остаточной болезни (10^{-5}) подтвержден методом проточной цитофлуориметрии по аспирату костного мозга в 2 временных точках. Длительность ремиссии на момент подготовки публикации составила 24 мес. Пациентка продолжает получать поддерживающую терапию леналидомидом.

Ключевые слова: плазмоклеточный лейкоз, первичный плазмоклеточный лейкоз, множественная миелома, венетоклакс, бортезомиб

Для цитирования: Черкашина И.В., Вернюк М.А., Семочкин С.В. и др. Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмоклеточного лейкоза. Онкогематология 2025;20(1):80–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Successful experience of venetoclax in the treatment of refractory primary plasma cell leukemia

I. V. Cherkashina¹, M. A. Vernyuk¹, S. V. Semochkin^{1,2}, L. S. Khayrullina¹, A. M. Chervontseva¹, T. Yu. Smirnova¹,
Kh. S. Kosumova¹, A. A. Fedenko¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Irina Vasilevna Cherkashina laivcher@gmail.com

Plasma cell leukemia is a rare, aggressive disease characterized by clonal proliferation of plasma cells, having many features of both plasma cell neoplasms and acute leukemia. Despite significant changes in therapeutic approaches, the prognosis for this disease remains unfavorable.

The article describes a case of primary plasma cell leukemia in a 62-year-old patient who did not respond to the VCD induction program (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone). Given the presence of t(11;14), a highly selective Bcl-2 inhibitor, venetoclax, was included in the therapy regimen (Ven-Vd regimen). After 3 cycles of venetoclax-based induction, a very good partial remission was achieved. Then high-dose MEL200 chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation and 2 cycles of Ven-Vd consolidation were implemented, achieving a complete response. MRD-negativity (10^{-5}) was confirmed by flow cytometry on bone marrow aspirate at 2 time points. The remission duration at the time of publication was 24 months. The patient continues to receive maintenance therapy with lenalidomide.

Keywords: plasma cell leukemia, primary plasma cell leukemia, multiple myeloma, venetoclax, bortezomib

For citation: Cherkashina I.V., Vernyuk M.A., Semochkin S.V. et al. Successful experience of venetoclax in the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):80–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Введение

Плазмоклеточные опухоли представляют собой гетерогенную группу заболеваний, включающую моноклональную гаммапатию неопределенного значения, тлеющую миелому, солитарную плазмоцитому и множественную миелому (ММ). Плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ) — редкая форма плазмоклеточных опухолей, обладающая агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Ежегодно в России регистрируется 2,63 новых случая ММ на 100 тыс. населения, что составляет 0,66 % всех злокачественных опухолей у взрослых [1]. Эпидемиологических сведений по отдельным вариантам парапротеинемических гемобластозов нет — все варианты попадают в статистические отчеты как ММ. Согласно международным данным, ПКЛ занимает 1–2 % от всех случаев ММ, а заболеваемость составляет 0,04 случая на 100 тыс. населения [2]. Выделяют первичный ПКЛ (ППКЛ), возникающий *de novo* (60–70 %), и вторичный (ВПКЛ), развивающийся в результате клональной эволюции рецидивирующей ММ [3]. Для ППКЛ, в отличие от ВПКЛ, характерны более молодой возраст, наличие экстрамедуллярных очагов (гепато- и спленомегалия, поражение кожи), более частое выявление гиподиплоидии и транслокации t(11;14).

Диагностические критерии ПКЛ изначально сформулировал R. Kyle в 1974 г., предлагая считать таковым случаи ММ, когда в периферической крови определяется ≥ 20 % плазматических клеток (ПК) или $\geq 2 \times 10^9$ /л в абсолютном выражении [4]. Указанный порог был выбран произвольно. Позднее группой по изучению ММ и амилоидоза Каталонии (Испания) и клиникой Майо (США) были проведены собственные исследования для уточнения данных [5, 6]. На основании результатов этих исследований экспертами Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы в 2021 г. были пересмотрены критерии ПКЛ и снижен диагностический порог по количеству циркулирующих ПК с 20 до 5 % [3].

Помимо выявления циркулирующих ПК в периферической крови, заболевание может сопровождаться моноклональной парапротеинемией, протеинурией, повышением уровня β_2 -микроглобулина и активности лактатдегидрогеназы. При высокой опухолевой нагрузке часто диагностируются анемия, тромбоцитопения, поражение почек и гиперкальциемия.

Агрессивное клиническое поведение ПКЛ, имеющее сходство с острыми лейкозами, требует незамедлительного начала лечения. В настоящее время отсутствуют общепринятые схемы терапии ПКЛ, а текущие подходы экстраполированы из лечения пациентов с ММ. Имеющиеся рекомендации базируются на ог-

раниченных данных ретроспективных и проспективных исследований, охватывающих небольшие когорты пациентов. В клинических исследованиях, посвященных ММ, диагноз ПКЛ всегда является критерием исключения. До появления новых таргетных препаратов в начале 2000-х годов результаты лечения пациентов ПКЛ были неудовлетворительными: частота общего ответа (ЧОО) составляла 29 % с медианой общей выживаемости (ОВ) ≤ 6 мес. Внедрение в современные протоколы терапии иммуномодулирующих препаратов (ИМП), ингибиторов протеасом (ИП) и моноклональных антител позволило достичь ЧОО > 70 % с медианой ОВ 19–51 мес преимущественно при ППКЛ. В случае ВПКЛ результаты лечения по-прежнему неудовлетворительны [7]. Так, в ретроспективном исследовании терапии на основе современных препаратов медиана ОВ при ППКЛ составила 36,6 мес в сравнении с 3,2 мес у пациентов с ВПКЛ [8]. Среди факторов, оказывающих отрицательное влияние на ОВ, выделяют повышение уровня креатинина, лактатдегидрогеназы, кальция и β_2 -микроглобулина [9]. В работе A. Jurczynyn и соавт. независимыми факторами неблагоприятного прогноза были возраст старше 60 лет, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л и число циркулирующих ПК > 20 %. При сочетании 2–3 данных факторов медиана ОВ у пациентов с ППКЛ была < 12 мес, в то время как при наличии только 1 из них она достигала 27 мес, а при их отсутствии — 46 мес [2]. Выявление у пациентов с ПКЛ генетических аномалий высокого риска, так же как и у пациентов с ММ, значительно ухудшает прогноз [10].

Применение бортезомибсодержащих режимов позволяет быстро снизить опухолевую нагрузку и достичь более глубокого ответа с медианой ОВ 23 мес. Реализация высокодозной консолидации с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет продлить медиану ОВ до 35 мес против 13 мес, если она не проводится [2]. Эффективность ИП и высокодозной консолидации с ТГСК впервые продемонстрировали W.I. Gonsalves и соавт. в большом ретроспективном анализе. У пациентов с ППКЛ в период с 1973 по 2009 г. отмечено увеличение медианы ОВ с 5 до 12 мес за счет интенсификации лечения и внедрения новых препаратов [11].

P. Musto и соавт. применили леналидомид и дексаметазон (схема Rd) у пациентов с ППКЛ. ЧОО в этом исследовании составила 73,9 % с медианами выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ 14 и 28 мес соответственно [12]. Есть работы, где показана эффективность сочетания ИП и ИМП как у молодых пациентов — кандидатов для ТГСК, так и у пациентов старших возрастных групп. Новые генерации ИП, в том числе карфилзомиб, имеют отличную от производных

борной кислоты химическую структуру, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и более выраженную клиническую активность [13]. В проспективном исследовании II фазы (EMN12/HOVON129) использованы комбинация карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона (KRd) в индукции, высокодозная консолидация у сохраненных пациентов моложе 65 лет и поддерживающая терапия (ПТ) карфилзомибом и дексаметазоном. Медианы ОВ и ВБП составили соответственно 28,4 и 15,5 мес в группе высокодозной консолидации и 24,8 и 13,8 мес без нее [14].

Перспективным подходом к лечению ПКЛ является применение блокаторов Bcl-2. Ранее S. Kumar и соавт. в небольшом исследовании I фазы показали эффективность венетоклакса в монотерапии у пациентов с рецидивирующим течением ММ при наличии t(11;14) [15]. В исследовании III фазы BELLINI (Vd ± венетоклакс) достигнуто увеличение медианы ВБП до 22,4 мес у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, получавших венетоклакс, против 11,5 мес в группе контроля [16]. Комбинация венетоклакса с карфилзомибом и дексаметазоном (Ven-Kd) протестирована на группе пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, в которой ЧОО составила 78 % с достижением очень хорошей частичной ремиссии в 56 % случаев. Наилучшие результаты в этом исследовании получены у пациентов с диагностированной t(11;14): ЧОО 100 %, очень хорошая частичная ремиссия 88 % [17].

В отличие от ММ, при которой t(11;14) обнаруживают у 15–20 % пациентов, в случае ПКЛ она встречается у половины больных, ассоциируясь с высокой экспрессией Bcl-2 и Mcl-1 [17]. Синергизм применения венетоклакса с дексаметазоном и бортезомибом (Vd) в данном случае опосредован общим блокирующим действием в отношении Mcl-1. При этом работ, посвященных эффективности венетоклакса в монорежиме или в составе комбинированной терапии при ПКЛ, крайне мало. По сути, это лишь описание единственного клинического случая успешного применения венетоклакса при рецидивах ВПКЛ и сообщения о комбинировании венетоклакса с моноклональными антителами при резистентном течении ППКЛ [18–20].

Проведение высокодозной консолидации и ПТ у пациентов моложе 65 лет с ППКЛ, получивших в индукционной терапии бортезомибсодержащие режимы, так же как и у пациентов с ММ высокого риска, ассоциировано с большей ОВ и более глубоким ответом. Оптимальные сроки реализации высокодозной консолидации — после 3–4 индукционных курсов при условии достижения ответа, однако вопрос о выборе оптимального режима консолидации — аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК), tandemная ауто-ТГСК, ауто-алло или аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) на сегодняшний день остается открытым. Возможно, tandemная ТГСК позволит увеличить глубину и продолжительность ремиссии, однако имеющихся данных недостаточно.

В ретроспективном анализе EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации костного мозга) у пациентов с ПКЛ, получивших высокодозную консолидацию с последующей ауто-ТГСК, медианы ВБП и ОВ составили 14,3 и 25,7 мес соответственно [21]. В. Dhakal и соавт. опубликовали результаты крупного ретроспективного исследования, в котором не было существенных различий в ОВ и ВБП у пациентов, получивших алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК. В группе алло-ТГСК 4-летние ОВ и ВБП составили 31 и 19 % против 28 и 17 % в группе ауто-ТГСК соответственно. При этом частота рецидивов была ниже после алло-ТГСК (69 % против 76 %), но был выше уровень летальности (12 % против 7 %) [22]. Аналогичные результаты представлены в исследовании А. Mahindra и соавт., в котором у пациентов с ПКЛ, получивших любые виды ТГСК в качестве консолидации, 3-летняя ВБП составила 34 %, ОВ — 62 %; а также в работе I.G. Chineke и соавт., где достигнуто статистически значимое увеличение медианы ОВ при проведении любых видов ТГСК с 5,7 до 44,9 мес [8, 23].

Клинический случай

Пациентка 62 лет в мае 2022 г. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на нарастающие в течение 2 мес боли в грудном отделе позвоночника, одышку, общую слабость, кашель. При обследовании по месту жительства по данным компьютерной томографии органов грудной полости выявлены образование заднего средостения, двусторонний гидроторакс. По данным эхокардиографии при сохранной функции левого желудочка имело место коллабирование свободной стенки правого предсердия за счет сдавления сердца извне. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой выявлено гиперметаболическое образование, исходящее из позвонка Th9, распространяющееся паравerteбрально до уровня грудных позвонков Th8–Th10, размерами 87 × 114 мм, с инвазией плевры справа, массивным двусторонним гидротораксом и субтотальным литическим поражением скелета (рис. 1).

С подозрением на злокачественное новообразование заднего средостения пациентка госпитализирована в торакальное отделение, где 11.05.2022 была выполнена видеоассистированная биопсия данной опухоли. При гистологическом исследовании выявлены крупные лимфоидные клетки CD20-CD45-CD79a-CD138⁺CD38⁺ в части с положительной экспрессией Bcl-2, MUM1 и PAX5. Индекс пролиферативной активности Ki-67 достигал 50 % (рис. 2, 3). С предварительным диагнозом плазмобластной лимфомы пациентка была переведена в отделение высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга.

При поступлении в мазке периферической крови определялось 32 % ПК, представленных преимущественно одноклеточными морфологически зрелыми клетками небольшого

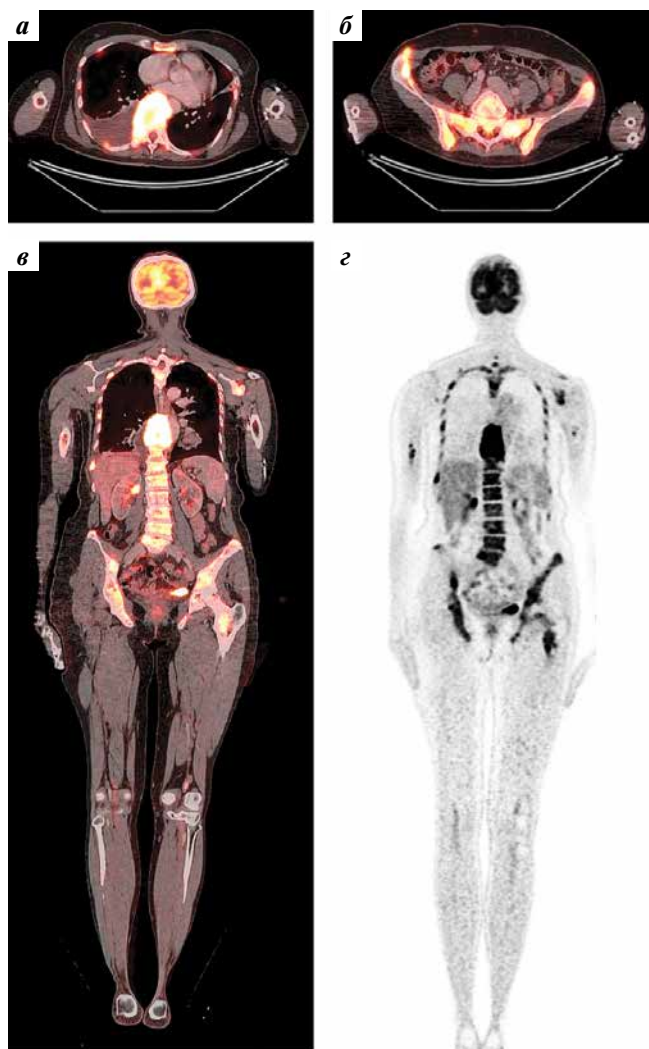


Рис. 1. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до лечения: а — наличие гиперметаболической однородной гипervasкулярной опухолевой ткани в заднем средостении с деструкцией тела Th9, правосторонний большой выпот в плевральной полости за счет инвазии опухолью плевральных листков (горизонтальный срез на уровне Th9); б—г — множественное метастатическое поражение костей скелета

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before treatment: а — presence of hypermetabolic homogeneous hypervasculature tumor tissue in the posterior mediastinum with destruction of the Th9 body, right-sided large effusion in the pleural cavity due to tumor invasion of the pleural sheets (horizontal section at the Th9 level); б—г — multiple metastatic lesions of the skeletal bones

и среднего размера. Встречались единичные крупные плазмциты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и остатками нуклеол (рис. 4). Концентрация гемоглобина 98,3 г/л, эритроцитов $2,94 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов $13,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $287,8 \times 10^9/\text{л}$. При проведении проточной цитофлуориметрии популяция ПК с aberrантным иммунофенотипом $\text{CD45}^+\text{CD19}^-\text{CD38}^+\text{CD138}^+\text{CD56}^+\text{CD79a}^+$ составила $4,32 \times 10^9/\text{л}$, или 32 % от всех посчитанных миелокариоцитов. В пунктате костного мозга плацдарм ПК составил 65 % (рис. 5). При исследовании методом флуоресцентной гибридизации

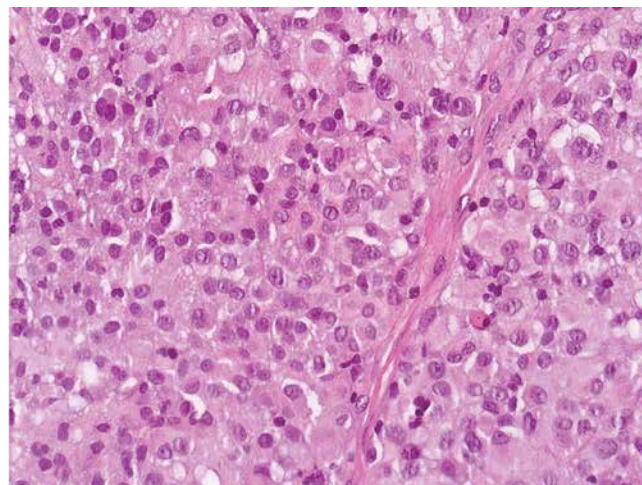


Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптата опухоли заднего средостения: опухоль состоит из относительно мономорфных клеток с плазмцитоподобной морфологией, обильной эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами и заметными ядрышками ($\times 400$; окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 2. Histological examination of a biopsy specimen of a posterior mediastinal tumor: the tumor consists of relatively monomorphic cells with plasmacytoid morphology, abundant eosinophilic cytoplasm, round nuclei and prominent nucleoli ($\times 400$; hematoxylin and eosin staining)

in situ обнаружены множественные генетические аномалии, включая $t(11;14)(q14;q32)$ с дополнительными деривативными хромосомами 14, делецией генов DLEU ($13q14$) и TP53 ($17p13.1$), трисомию хромосомы 4 и дупликацию гена FGFR3 ($4p16$). При электрофоретическом исследовании белков выявлено следовое количество белка Бенс-Джонса в сыворотке, протеинурия данного белка 0,88 г/сут. По данным нефелометрии концентрация $\beta 2$ -микроглобулина составила 5,44 мг/л (норма 0,97–2,64 мг/л). Обнаруженные в плевральном выпоте опухолевые клетки имели характерный иммунофенотип — $\text{CD138}^+\text{CD38}^+$.

По совокупности клинических данных у больной установлен диагноз ППКЛ и начата терапия по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Однако уже после 1-го курса отмечены нарастание болевого синдрома, увеличение размеров паравертебрального образования. С учетом наличия $t(11;14)$ и экспрессии Bcl-2 начата терапия 2-й линии с использованием венетокласа в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (схема Ven-Vd). В результате проводимой терапии отмечены быстрое купирование одышки, кашля и сокращение размеров паравертебрального образования. После завершения 3 курсов по программе Ven-Vd достигнута очень хорошая частичная ремиссия с нормализацией числа периферических клеток в крови и костном мозге, купированием секреции М-протеина, сокращением размеров паравертебрального образования, снижением метаболической активности в ткани плазмцитомы и остеолитических очагах (данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) (рис. 6).

С учетом неблагоприятного прогноза и высокого риска прогрессирования пациентке в октябре 2022 г. на нестабильном кроветворении проведены мобилизация (с применением цитарабина) и сбор гемопоэтических

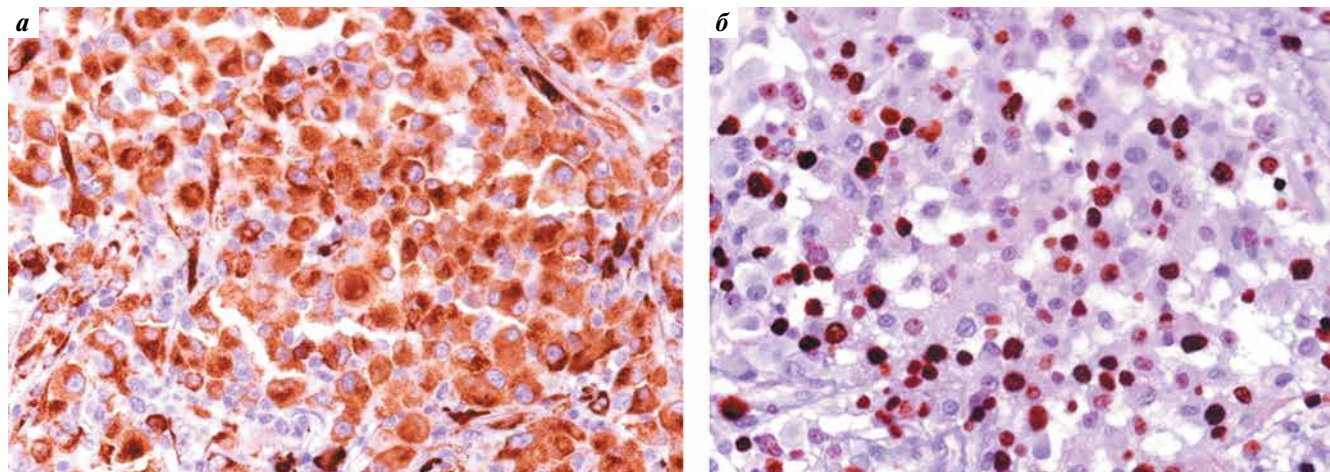


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования опухоли заднего средостения: а — все опухолевые клетки экспрессируют VS38c ($\times 400$; окраска VS38c); б — индекс пролиферативной активности (Ki-67) составляет 40 % ($\times 400$; окраска Ki-67)

Fig. 3. Immunohistochemical examination of a posterior mediastinal tumor: a — all tumor cells express VS38c ($\times 400$; VS38c staining); б — the proliferative activity index (Ki-67) is 40 % ($\times 400$; Ki-67 staining)

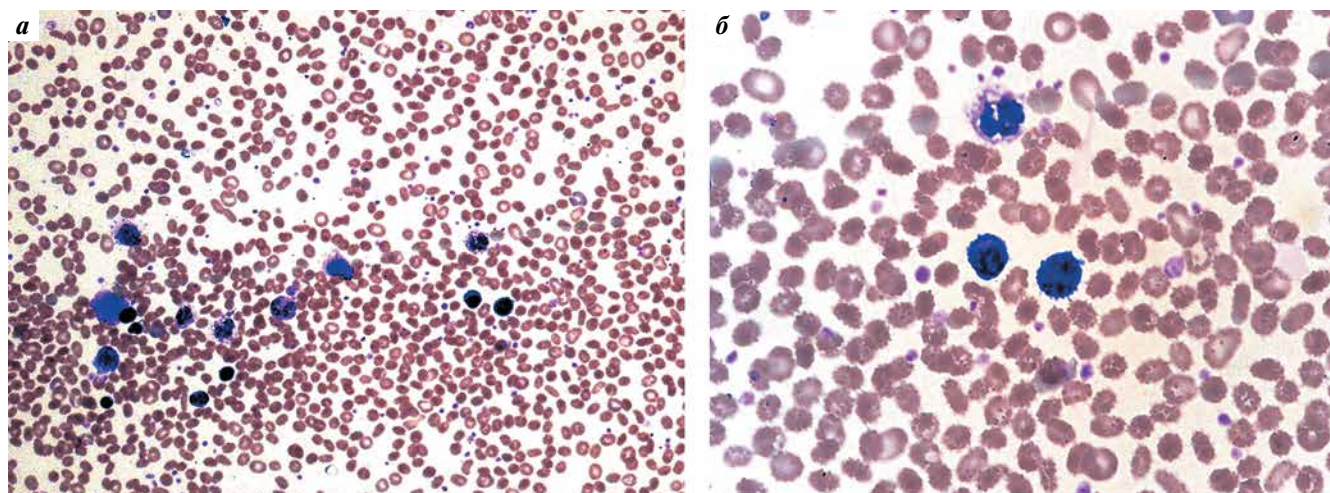


Рис. 4. Результаты мазка периферической крови: а — присутствуют клетки с морфологическими признаками плазмклеточной дифференцировки ($\times 400$; окраска по Романовскому—Гимзе); б — плазматические клетки представлены преимущественно однородными мелкими и среднего размера морфологически зрелыми клетками, единичными крупными клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением с остатками нуклеол ($\times 1000$; окраска по Романовскому—Гимзе)

Fig. 4. Peripheral blood smear: a — cells with morphological signs of plasma cell differentiation are present ($\times 400$; Romanovsky—Giemsa staining); б — plasma cells are represented mainly by homogeneous small and medium-sized morphologically mature cells, single large cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, with remnants of nucleoli ($\times 1000$; Romanovsky—Giemsa staining)

стволовых кроветворных клеток и через месяц выполнены высокодозная консолидация мелфаланом 200 мг/м^2 с последующей ауто-ТГСК. Перелито $7,5 \times 10^6/\text{л}$ CD34^+ -клеток. Посттрансплантационный период осложнился развитием длительной (>1 мес) панцитопенией, эпизодом фебрильной нейтропении, тяжелой двусторонней пневмонией с дыхательной недостаточностью и токсическим миокардитом с развитием пароксизма трепетания предсердий. Посевы крови из вены и центрального венозного катетера неоднократно стерильные. ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, вируса герпеса человека 1, 2 и 6-го типов методом полимеразной цепной реакции не обнаружены. Результаты анализа крови на маннан и галактоманнан отрицательные. Пациентке проводи-

лись эмпирическая антимикробная, противогрибковая и противовирусная терапия, коррекция белковой и нутритивной недостаточности, электролитных нарушений, заместительная терапия, включая трансфузии эритроцитарной взвеси и концентрата тромбоцитов, а также стероидная терапия по поводу токсического миокардита. Все осложнения купированы. Восстановление гранулопоза на 32-й день, тромбоцитопоза на 34-й день. После выписки из стационара у больной отмечено повторное развитие цитопении IV степени, пациентка перенесла COVID-19 в легкой форме.

Через 3 мес после ауто-ТГСК, в марте 2023 г., проведено контрольное обследование, в том числе с оценкой минимальной остаточной болезни (МОБ) методом

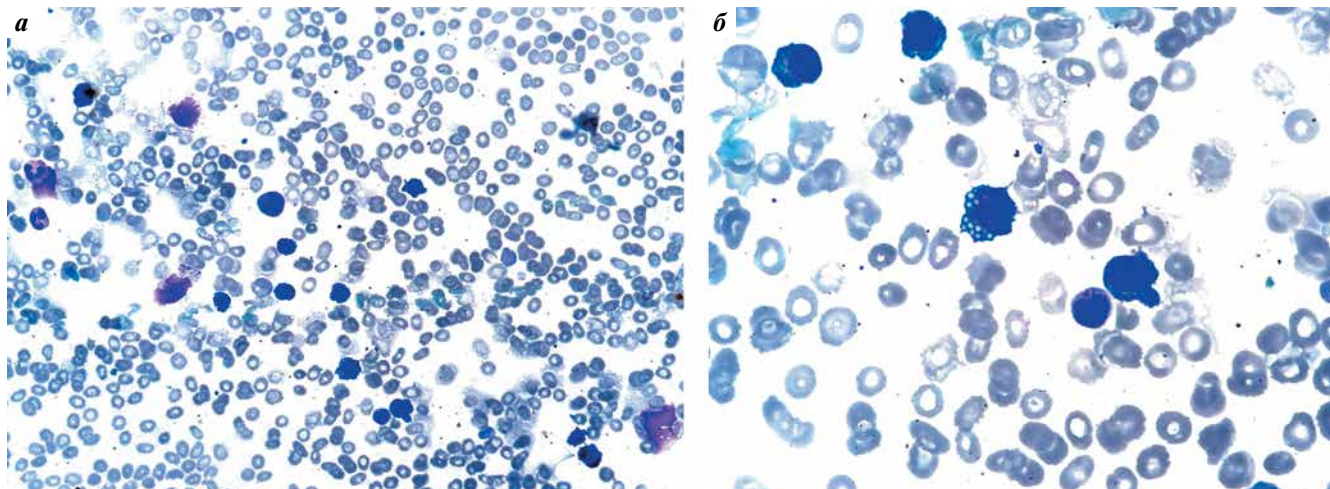


Рис. 5. Цитологическая картина аспирата костного мозга: а — выраженная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками среднего размера с эксцентрично расположенным ядром, перинуклеарной зоной просветления, угнетение ростков нормального кроветворения ($\times 400$; окраска по Романовскому—Гимзе); б — инфильтрация костного мозга плазматическими клетками разной степени зрелости с широкой интенсивно базофильной цитоплазмой. В единичных клетках присутствуют кристаллические включения голубоватого цвета за счет конденсации иммуноглобулинов (центрально расположенная клетка) ($\times 1000$; окраска по Романовскому—Гимзе)

Fig. 5. Cytological picture of bone marrow aspirate: а — pronounced infiltration of bone marrow by medium-sized plasma cells with an eccentrically located nucleus, perinuclear zone of enlightenment, suppression of normal hematopoiesis ($\times 400$; Romanovsky—Giemsa staining); б — infiltration of bone marrow by plasma cells of varying maturity with wide, intensely basophilic cytoplasm. Single cells contain bluish crystalline inclusions due to condensation of immunoglobulins (the centrally located cell) ($\times 1000$; Romanovsky—Giemsa staining)



Рис. 6. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой перед началом поддерживающей терапии: множественные очаги в костях с низкой метаболической активностью, наличие резидуальной опухолевой ткани в заднем средостении

Fig. 6. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before the start of maintenance therapy: multiple foci in the bones with low metabolic activity, the presence of residual tumor tissue in the posterior mediastinum

многоцветной проточной цитометрии (с чувствительностью 10^{-5}) в аспирате костного мозга: выявлена МОБ-отрицательная ремиссия. Для консолидации больной

проведено еще 2 курса терапии по программе Ven-Vd, и далее начата ПТ леналидомидом. В настоящее время, спустя 2 года после ауто-ТГСК, по данным контрольного обследования сохраняется МОБ-отрицательная ремиссия. ПТ планируется до прогрессирования.

Обсуждение

Плазмоклеточный лейкоз является редкой формой плазмоклеточных опухолей, обладающей агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Общность ПКЛ с другим плазмоклеточными новообразованиями, в частности с ММ, подтверждается наличием характерного фенотипа — $\text{CD}138^+$, $\text{CD}38^+$. Опухолевые клетки часто лишены экспрессии молекул адгезии ($\text{CD}56$, LFA-1 , LFA-3 , VLA-5), что, возможно, обуславливает высокую частоту экстрамедуллярного поражения при ПКЛ и реже возникающие литические очаги в костях в отличие от ММ. При иммунофенотипировании может определяться экспрессия $\text{CD}20$, $\text{CD}45$, $\text{CD}19$, $\text{CD}27$, $\text{CD}23$ и иногда $\text{CD}71$, $\text{CD}117$, HLA-DR [24]. Особенностью нашего случая было выявление в дебюте массивного образования в грудной полости, изначально расцененного как опухоль заднего средостения. Однако наличие циркулирующих ПК с aberrантным иммунофенотипом и данные иммуногистохимического исследования биоптата опухоли позволили верифицировать диагноз.

Для ПКЛ характерно выявление комплексного кариотипа, различных хромосомных aberrаций: транслокаций ($11;14$), ($14;16$), MYC , $\text{del}(17p)$, $\text{del}(1p21)$, мутаций в гене TP53 . При ППКЛ, в отличие от ВПКЛ, чаще обнаруживают гиподиплоидный кариотип

и t(11;14) [25]. У нашей пациентки также выявлены множественные генетические аномалии, включая t(11;14), наличие которой нередко сопровождается увеличением экспрессии Bcl-2, что, по некоторым данным, ассоциировано с лучшей ОВ [25].

Общепринятые стандарты терапии ПКЛ отсутствуют. Так же как при ММ, в индукционной терапии используются бортезомибсодержащие режимы. В нашем случае после подтверждения диагноза начато лечение с использованием бортезомиба, циклофосфана и дексаметазона (схема VCD). Однако прогрессирование процесса сразу после 1-го курса потребовало смены лечебной тактики. Принимая во внимание выявленную у нашей пациентки t(11;14) и имеющиеся данные литературы об эффективности ингибиторов Bcl-2 в терапии ММ, а также наличие публикаций об их применении при рефрактерном/рецидивирующем течении ПКЛ, мы приняли решение о включении в терапию венетоклакса. Благодаря этому уже после 1-го курса 2-й линии терапии у пациентки зафиксирован ответ в виде элиминации циркулирующих ПК, эрадикации плазмоклеточной инфильтрации костного мозга и уменьшения размеров опухолевого конгломерата.

Агрессивный характер течения ПКЛ, как и при ММ высокого генетического риска, диктует необходимость ранней интенсификации лечения с проведением высокодозной консолидации и ТГСК при условии достижения ответа. В нашем случае с учетом возраста пациентки запланирована тандемная ауто-ТГСК. Поэтому после достижения полной иммунохимической и костномозговой ремиссии и завершения 3 курсов по программе Ven-Vd мы провели мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых кроветворных клеток и выполнили высокодозную консолидацию с последующей аутологичной трансплантацией кост-

ного мозга. Однако от проведения повторной ауто-ТГСК в связи с длительностью и тяжестью посттрансплантационных осложнений было решено отказаться.

Подобно пациентам с ММ, при ПКЛ проведение ПТ после завершения ауто-ТГСК позволяет снизить риск раннего прогрессирования [24]. Обычно применяют ИМП или ИП как в монорежиме, так и в составе комбинированных схем [26]. В небольшом ретроспективном исследовании у пациентов с ПКЛ, получивших ПТ после ауто-ТГСК, отмечено значительное увеличение ВВП с 3,8 до 18,6 мес и ОВ с 16,1 до 31,8 мес по сравнению с группой без ПТ [27]. Поэтому в нашем случае после завершения консолидации начата ПТ леналидомидом, которая продолжается по настоящее время. По данным контрольного обследования на момент написания статьи у пациентки сохраняется МОБ-отрицательная ремиссия.

Заключение

Плазмоклеточный лейкоз — редкая и агрессивная плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся низкой выживаемостью больных. Помимо общих черт с ММ, имеет уникальные клинические, биологические и прогностические особенности. Оптимальная стратегия для достижения максимального эффекта терапии ПКЛ — применение мультикомпонентных схем в индукции с использованием ИП и ИМП, выполнение ТГСК в 1-й линии и дальнейшее проведение ПТ. Транслокация t(11;14) у пациентов с ПКЛ — потенциальная мишень для применения высокоселективных ингибиторов Bcl-2, что подтверждает представленный нами клинический случай. Однако необходимы дальнейшие проспективные исследования для изучения и лучшего понимания генетических механизмов развития болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Jurczyszyn A., Radocha J., Davila J. et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol* 2018;180(6):831–9. DOI: 10.1111/bjh.15092
3. Fernández de Larrea C., Kyle R., Rosiñol L. et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 2021;11(12):1–5. DOI: 10.1038/s41408-021-00587-0
4. Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D. Plasma cell leukemia: report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974;133(5):813–8. DOI: 10.1001/archinte.133.5.813
5. Granell M., Calvo X., Garcia-Guiñón A. et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica* 2017;102(6):1099–104. DOI: 10.3324/haematol.2016.158303
6. Ravi P., Kumar S.K., Roeker L. et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8(12):1–7. DOI: 10.1038/s41408-018-0140-1
7. Guan J., Ma J., Chen B. Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study. *Hematology* 2023;28(1):2254556. DOI: 10.1080/16078454.2023.2254556
8. Chineke I.G., Wertheim B.C., Roe D. et al. Plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 150 patients. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):8014. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8014
9. Suska A., Vesole D.H., Castillo J.J. et al. Plasma cell leukemia — facts and controversies: more questions than answers? *Clin Hematol Int* 2020;2(4):133–42. DOI: 10.2991/chi.k.200706.002
10. Gupta D., Moule P., Aggarwal C. et al. Improved outcome of primary plasma cell leukemia in the current era with the use of novel agents and autologous bone marrow transplants — a single

- centre experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2024;40(3):400–6. DOI: 10.1007/s12288-023-01731-5
11. Gonsalves W.I., Rajkumar S.V., Go R.S. et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014;124(6):907–12. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565051
 12. Musto P., Simeon V., Martorelli M.C. et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014;28(1):222–5. DOI: 10.1038/leu.2013.241
 13. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
 14. Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
 15. Van de Donk N.W.C.J., Minnema M.C., van der Holt B. et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a non-randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1119–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00405-9
 16. Kumar S., Vij R., Kaufman J.L. et al. Venetoclax monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: safety and efficacy results from a phase I study. *Blood* 2016;128(22):488. DOI: 10.1182/blood.v128.22.488.488
 17. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M. et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1630–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8
 18. Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1044–52. DOI: 10.1038/leu.2008.4
 19. Kupsh A., Arnall J., Voorhees P. A successful case of venetoclax-based therapy in relapsed/refractory secondary plasma cell leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(5):1274–8. DOI: 10.1177/1078155219895072
 20. Gonsalves W.I., Buadi F.K., Kumar S.K. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Eur J Haematol* 2018;100(2):215–7. DOI: 10.1111/ejh.12986
 21. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol* 2019;94(1):E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331
 22. Drake M.B., Iacobelli S., van Biezen A. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95(5):804–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.013334
 23. Dhakal B., Patel S., Girmis S. et al. Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era [published correction appears in *Leukemia* 2021;35(7):2141]. *Leukemia* 2020;34(12):3338–47. DOI: 10.1038/s41375-020-0830-0
 24. Mahindra A., Kalaycio M.E., Vela-Ojeda J. et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26(5):1091–7. DOI: 10.1038/leu.2011.312
 25. Tuazon S.A., Holmberg L.A., Nadeem O., Richardson P.G. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. *Blood Cancer J* 2021;11(2). DOI: 10.1038/s41408-021-00414-6
 26. Gowin K., Skerget S., Keats J.J. et al. Plasma cell leukemia: a review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res* 2021;111:106687. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106687
 27. Jones J.R., Cairns D.A., Menzies T. et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial. *EClinicalMedicine* 2023;62:102099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102099
 28. Gowda L., Shah M., Badar I. et al. Primary plasma cell leukemia: autologous stem cell transplant in an era of novel induction drugs. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(7):1089–93. DOI: 10.1038/s41409-018-0392-1

Вклад авторов

И.В. Черкашина: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.А. Вернюк, А.А. Феденко: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи;
С.В. Семочкин: разработка концепции исследования, редактирование статьи;
Л.С. Хайруллина, А.М. Червонцева, Т.Ю. Смирнова, Х.С. Косумова: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

I.V. Cherkashina: concept and design development, review of publications on the article topic, article writing;
M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko: concept development, article editing, final article approval;
S.V. Semochkin: concept development, article editing;
L.S. Khayrullina, A.M. Chervontseva, T.Yu. Smirnova, Kh.S. Kosumova: concept and design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
Т.Ю. Смирнова / T.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0001-9920-5003>
Х.С. Косумова / Kh.S. Kosumova: <https://orcid.org/0000-0002-1052-425X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 09.12.2024. **Принята к публикации:** 10.01.2025. **Опубликована онлайн:** 19.02.2025.

Article submitted: 09.12.2024. **Accepted for publication:** 10.01.2025. **Published online:** 19.02.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-88-94>

Лимфома Беркитта с поражением сердца: особенности диагностики, лечения и катamnестического наблюдения

Г.А. Раджабова¹, И.В. Осипова², Т.Т. Валиев^{1,3,4}, Л.Р. Туркия³, Л.Р. Каримова², С.Н. Михайлова³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 155522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Лимфома Беркитта (ЛБ) характеризуется высокоагрессивным клиническим течением с поражением многих органов и систем, что объясняет диагностику заболевания в продвинутой стадии на этапе 1-го обращения пациента за медицинской помощью. Вовлечение в опухолевый процесс сердца в рамках диссеминации ЛБ встречается крайне редко (2–5 %), однако такое событие существенно влияет на клиническую картину, комплексное лечение и последующее наблюдение. При поражении сердца могут быть выявлены перикардиальный выпот, миокардиальная дисфункция с развитием кардиогенного шока. Диагностика поражения сердца при ЛБ включает электрокардиографию, эхокардиографию, исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови, маркеров повреждения миокарда (тропонин I/T), а также при необходимости высокоточные методы – магнитно-резонансную/компьютерную томографию сердца с внутривенным контрастированием. Своевременная диагностика и программная химиотерапия с включением ритуксимаба позволяют получить высокие показатели многолетней выживаемости при ЛБ, в том числе при диссеминированных стадиях с поражением сердца.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, поражение сердца, дети

Для цитирования: Раджабова Г.А., Осипова И.В., Валиев Т.Т. и др. Лимфома Беркитта с поражением сердца: особенности диагностики, лечения и катamnестического наблюдения. Онкогематология 2025;20(1):88–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-88-94>

Burkitt lymphoma with heart involvement: features of diagnosis, treatment and follow-up

G.A. Radzhabova¹, I.V. Osipova², T.T. Valiev^{1,3,4}, L.R. Turkiya³, L.R. Karimova², S.N. Mikhailova³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgsky Tract St., Kazan 420138, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 155522, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Burkitt lymphoma (BL) is a highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma that characterizes by affecting multiple organs and systems, which explains the diagnosis of the disease at an advanced stage upon the patient's first medical visit. Heart involvement as part of BL dissemination is extremely rare (2–5 %), but significantly impacts the clinical course, treatment and follow-up. Heart involvement in BL can manifest as pericardial effusion, myocardial dysfunction or subsequent development of cardiogenic shock. Diagnostics of BL with heart involvement should include electrocardiography, echocardiography, N-terminal fragment of the brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) blood level, myocardial damage markers (troponin I/T), and, if necessary, can include more high-precision methods – magnetic resonance/computed tomography with intravenous contrast.

Timely diagnosis and programmed treatment with rituximab can achieve long-term survival for BL patients, including advanced stages with heart involvement.

Keywords: Burkitt lymphoma, heart involvement, children

For citation: Radzhabova G.A., Osipova I.V., Valiev T.T. et al. Burkitt lymphoma with heart involvement: features of diagnosis, treatment and follow-up. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):88–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-88-94>

Введение

Вовлечение сердца в опухолевый процесс встречается довольно редко, особенно у детей, и представляет собой сложную и многогранную проблему в клинической практике. Опухоли сердца (ОС) могут быть как первичными, так и вторичными, причем последние возникают в результате метастатического поражения сердца при злокачественных новообразованиях. Первичные ОС у детей составляют <0,03 % всех опухолей, что эквивалентно 10 случаям на 1 млн детского населения, и наибольшую часть среди них составляют доброкачественные образования, в частности рабдомиомы, которые встречаются в 60–70 % случаев [1]. Злокачественные первичные ОС (рабдомиосаркомы, плеоморфные саркомы) диагностируются значительно реже, на их долю приходится <20 % случаев всех ОС у детей [1].

В отличие от первичных, вторичные ОС более распространены в детской популяции: согласно данным литературы, частота вторичных новообразований сердца составляет 10–20 % среди всех случаев ОС в педиатрической когорте больных [2]. Чаще всего метастазы в сердце происходят из опухолей легкого, молочной железы, почки, а также лимфатических узлов и при диссеминации опухолевого процесса в случаях неходжкинских лимфом [3].

Поражение сердца при лимфомах отмечено в 9–24 % случаев: как правило, это происходит при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и довольно редко при лимфоме Беркитта (ЛБ) [4]. Для спорадического варианта ЛБ (диагностируется вне эндемичных зон) характерно поражение илеоцекального отдела толстой кишки, поперечной ободочной, восходящего и нисходящего отделов толстой кишки, брыжейки, яичников, брюшины и забрюшинного пространства, печени и селезенки [5, 6]. Желудок вовлекается в опухолевый процесс крайне редко (4,8 %) [6]. При ЛБ отмечаются поражения костного мозга (24,1 %) и центральной нервной системы (6 %), в виде казуистических наблюдений описаны поражения предстательной железы и сердца.

Редкие локализации ЛБ требуют особенного внимания с точки зрения клинических проявлений, мониторинга эффективности проводимой противоопухолевой терапии и констатации факта достижения ремиссии. ЛБ при диссеминации и поражении сердца может вовлекать как миокард, так и перикард, что приводит к развитию выраженных кардиальных нарушений, таких как кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность и экссудативный перикардит. При этом поражение предсердия встречается чаще, в от-

личие от первичных ОС, когда поражается не одна камера [7].

В результате быстрого распространения ЛБ вовлечение сердца не только становится важным диагностическим вызовом, но и требует комплексного подхода к лечению. В связи с этим рассмотрение клинического случая ЛБ с поражением сердца актуально для педиатрической практики и позволяет углубить представления о клинических проявлениях опухолевой прогрессии и выработать оптимальные схемы терапии в условиях вовлечения в опухолевый процесс такого важного органа, как сердце.

Клинический случай

Пациент А., 4 лет 4 мес, обратился в Детскую республиканскую клиническую больницу (Казань) в августе 2022 г. с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов справа, периодические боли в животе.

Первые признаки заболевания в виде увеличения шейных лимфатических узлов на шее справа появились в конце мая 2022 г. В течение последних месяцев у ребенка отмечались отсутствие прибавки в весе, эпизоды повышенной потливости по ночам. В июле 2022 г. больной обратился за медицинской помощью по месту жительства, на основании клинических данных и результатов ультразвукового исследования (УЗИ) диагностирован шейный лимфаденит справа. Проводилась антибактериальная терапия, но шейные лимфатические узлы продолжали увеличиваться в размерах. В августе 2022 г. в общем анализе крови уровень лейкоцитов составлял $9,14 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 122 г/л, тромбоцитов $488 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула не изменена; скорость оседания эритроцитов 39 мм/ч. Проведено УЗИ, по результатам которого шейные лимфатические узлы справа формировали конгломерат размерами $3,8 \times 3,1 \times 4,2$ см, контуры деформированы, структура гетерогенная, сосудистый рисунок прослеживался по периферии конгломерата. Слева лимфатические узлы единичные, максимальные размеры $2,8 \times 1,3$ см, форма сохранена, дифференцировка не нарушена, сосудистый рисунок не изменен.

17.08.2022 проведена биопсия шейного лимфатического узла справа. Результаты гистологического исследования: макроскопически образование овальной формы $5,7 \times 4 \times 3,5$ см, капсула толстая, на разрезе ткань студенистая, серо-розовая, некротизированная, с полостями распада в центральных отделах. В препарате фрагменты лимфатического узла с невыраженной структурой за счет диффузной инфильтрации лимфоидными клетками с крупным ядром и узким ободком цитоплазмы. Обращают внимание обширные участки некроза с отложениями солей кальция, тяжёлые фиброза, многочисленные

крупные макрофаги. Некоторые сосуды с явлениями васкулита. Часть сосудов окружены соединительнотканными «муфтами».

С предварительным диагнозом «лимфома» ребенок поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу (Казань). При поступлении температура тела нормальная, состояние тяжелое ввиду лимфопролиферативного синдрома, обращает внимание выраженная деформация шеи за счет конгломерата увеличенных лимфатических узлов справа. При пальпации конгломерат лимфатических узлов плотный, ограниченно подвижный, безболезненный, размерами до 4 см. Слева — единичные лимфатические узлы шеи до 1,5 см, безболезненные, не спаянные друг с другом и окружающими тканями. Периферические лимфатические узлы других групп не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 89 уд/мин, артериальное давление 117/84 мм рт. ст. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. Физиологические отправления в норме.

По данным общего анализа крови содержание лейкоцитов $14,66 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов 62 %, лимфоцитов 25 %, моноцитов 7 %, эозинофилов 5 %, базофилов 0,8 %, эритроцитов $4,86 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина 129 г/л, тромбоцитов $459 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 38 мм/с. По данным биохимического анализа крови отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы до 975 Ед/л. При цитологическом исследовании костного мозга признаков его поражения не выявлено. По результатам цитологического исследования ликвора бластные клетки не обнаружены.

В ходе дообследования 26.08.2022 ребенку проведена компьютерная томография органов грудной клетки: в полости перикарда выявлено опухолевое образование размерами 17×11 мм (рис. 1). Кроме того, в брюшной полости определялось объемное образование в проекции поджелудочной железы, полностью не исключалась

инвазия в желудок. Отмеченное образование неоднородной плотности до 45 НУ, при внутривенном контрастном усилении накапливало контраст до 83 НУ с довольно четкими ровными контурами, муфтообразно охватывало чревный ствол, селезеночную артерию, прилежало к воротам печени, поддавливало желудок (граница местами достоверно не прослеживалась). Поджелудочная железа отдельно не определялась.

Для уточнения анатомо-топографических характеристик выявленного новообразования выполнены эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца.

По результатам эхокардиографии в правом предсердии в области устья верхней полой вены обнаружено фиксированное к межпредсердной перегородке округлое гиперэхогенное образование размерами 23×13 мм. Скорость кровотока в устье верхней полой вены 0,94 м/с. Устье нижней полой вены свободно. Также определялось гиперэхогенное образование размерами 15×8 мм в области правой атриовентрикулярной борозды (рис. 2).

По результатам магнитно-резонансной томографии сердца в правом предсердии визуализировалось объемное образование неправильной формы размерами $21 \times 13 \times 16$ мм, плотно фиксированное к стенке предсердия, распространяющееся из предсердия в верхнюю полую вену, изоинтенсивное по T1 fs, умеренно гиперинтенсивное по STIR, гетерогенно накапливающее контраст (рис. 3). С учетом анамнеза и магнитно-резонансных характеристик больше данных указывают на поражение предсердия при лимфоме.

Для уточнения морфоиммунологической природы лимфомы проведен референс-пересмотр гистологических препаратов в федеральном центре: в гистологическом препарате пораженного лимфатического узла среди лимфоидных клеток диффузно распределены многочисленные макрофаги, формирующие картину «звездного неба», в светлой цитоплазме которых определяются фрагменты клеточных ядер. Обращают внимание высокая

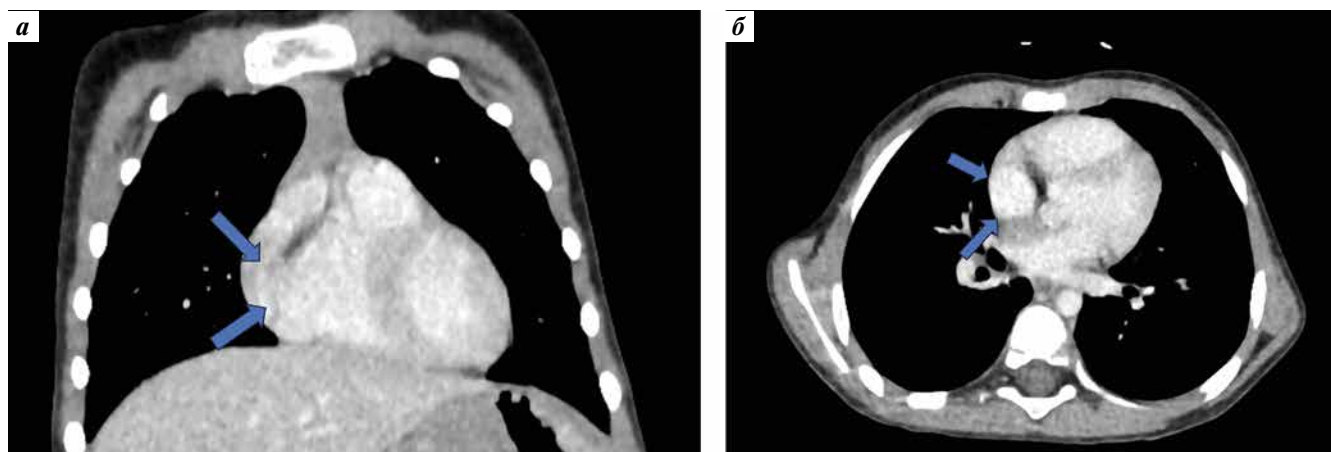


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки. В полости перикарда визуализируется образование размерами 17×11 мм (стрелки), плотностью 45 НУ нативно и 83 НУ в артериальную фазу (возможно, лимфоидная ткань): а — фронтальная проекция; б — аксиальная проекция

Fig. 1. Chest computed tomography results. In the pericardial cavity, a formation measuring 17×11 mm is visualized (marked with arrows), luminescing at 45 HU natively and 83 HU in the arterial phase (possibly lymphoid tissue): а — frontal section; б — axial section

митотическая и апоптотическая активность клеток, распространенные зоны некроза. Проллиферативная активность, анализируемая по маркеру Ki-67, достигает 100 %. При иммуногистохимическом исследовании выявлена тотальная экспрессия CD20, Bcl-6, CD10, PAX5 в пораженных фрагментах лимфатического узла. Не отмечена экспрессия Bcl-2, TdT, CD23, CD3 на опухолевых клетках. Дополнительно выполнено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, по данным которого обнаружена транслокация с вовлечением гена C-MYC.

В рамках оценки распространенности опухолевого процесса проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия: в желудке мутная светлая жидкость, слизистая оболочка желудка отечная, незначительно диффузно гиперемированная, в субкардиальном отделе по задней стенке отмечен язвенный дефект размерами $4,0 \times 2,5$ см с под-

рытыми кратерообразными краями, в дне язвы бесструктурная поверхность (по Парижской классификации 0-IIa+c — высокий риск инвазии и метастазирования). Подобные дефекты визуализированы в средней трети тела желудка, по большой кривизне размерами $1,5 \times 2,0$ см и в антральном отделе по передней стенке $1,5 \times 2,0$ см, а также в нижней трети тела по передней стенке выше дистального язвенного дефекта — элементы по типу полных эрозий №3. В нижней трети тела ближе к проксимальному язвенному дефекту — участки неровной слизистой оболочки с демаркационной линией №2, но структура эпителия мало изменена от окружающей слизистой оболочки. Отмеченные изменения не противоречили поражению желудка при лимфоме.

Таким образом, с учетом комплексного обследования установлен диагноз: лимфома Беркитта с поражением шейных лимфатических узлов, правого предсердия, лимфатических узлов брюшной полости, поджелудочной железы, желудка, III стадии, 3-й группы риска.

С сентября 2022 г. по январь 2023 г. проведена терапия по протоколу B-NHL-BFM 2004 с включением ритуксимаба. После 1-го курса химиоиммунотерапии отмечались уменьшение размеров шейных лимфатических узлов клинически и по данным УЗИ, положительная динамика по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии.

После 2 курсов программного лечения проведены контрольные обследования: по сравнению с инициальной картиной по данным компьютерной томографии сохраняются образование в сердце с уменьшением размеров до 7×6 мм, невыраженная шейная лимфаденопатия, ранее описанное образование в проекции поджелудочной железы достоверно не визуализируется.

После 3-го курса химиоиммунотерапии по данным магнитно-резонансной томографии опухолевые образования в сердце не отмечены. Инициальные зоны поражения при УЗИ,



Рис. 2. Эхокардиографические признаки округлого гиперэхогенного образования, фиксированного к межпредсердной перегородке (стрелки). LA — левое предсердие; RA — правое предсердие; LV — левый желудочек; RV — правый желудочек

Fig. 2. Echocardiographic signs of a hyperechoic formation fixed to the interatrial septum (marked with arrows). LA — left atrium; RA — right atrium; LV — left ventricle; RV — right ventricle

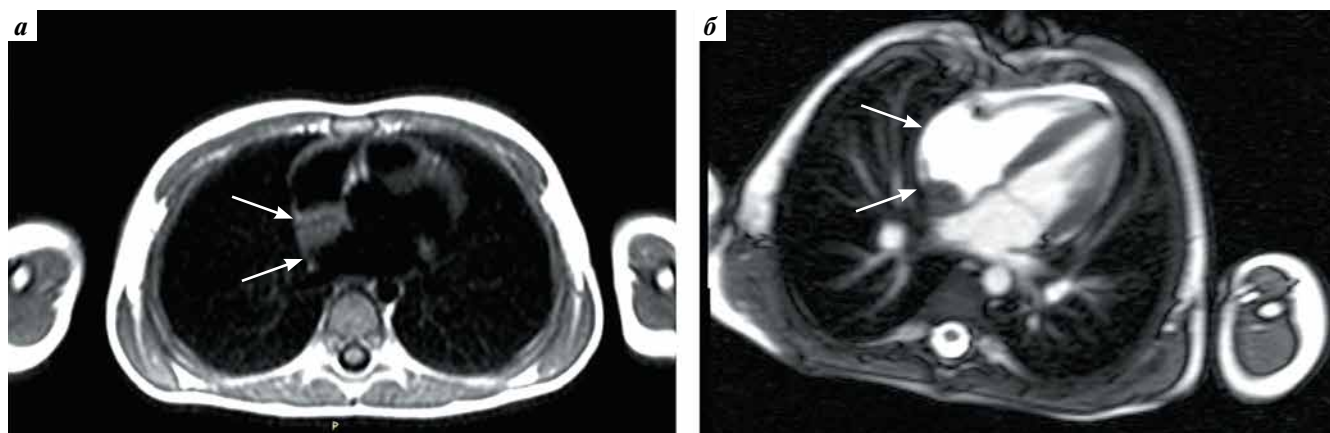


Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки. В правом предсердии определяется объемное образование неправильной формы размерами $21 \times 13 \times 16$ мм (стрелки), плотно фиксированное к стенке предсердия, распространяющееся из предсердия в верхнюю полую вену, изоинтенсивное по T1 fs, умеренно гиперинтенсивное по STIR, гетерогенно накапливающее контраст: а — T1-взвешенный режим; б — T2-взвешенный режим

Fig. 3. Chest magnetic resonance imaging results. In the right atrium, an irregularly shaped mass formation, measuring $21 \times 13 \times 16$ mm (marked with arrows) is determined, tightly fixed to the atrium wall, extending from the right atrium into the superior vena cava, isointense on T1 fs, moderately hyperintense on STIR, heterogeneously accumulating the contrast: а — T1-regimen; б — T2-regimen

фиброзофагогастродуоденоскопии и компьютерной томографии интактны. Таким образом, констатирован полный противоопухолевый эффект. В соответствии с протоколом лечения больному проведено еще 2 курса консолидирующей химиоиммунотерапии.

При контрольном обследовании в декабре 2024 г. 1-я полная ремиссия ЛБ сохраняется, морфофункциональные параметры сердца соответствуют возрастной норме.

Обсуждение

Поражение сердца при ЛБ у детей — редкое, но серьезное состояние, возникающее в результате опухолевой диссеминации. Не менее значимым является кардиотоксический потенциал проводимого противоопухолевого лечения, один из обязательных компонентов которого — антрациклиновые антибиотики (доксорубицин). Опухолевое и цитотоксическое поражения сердца могут привести к сердечной недостаточности или кардиомиопатии, даже если вовремя выявить эти осложнения и скорректировать терапию. Существует дозозависимая связь между воздействием антрациклинов и риском застойной сердечной недостаточности: частота этой недостаточности составляет <5 % при кумулятивной дозе антрациклинов <250 мг/м², приближается к 10 % при дозах 250–600 мг/м² и превышает 30 % при >600 мг/м² [8]. Особенностью клинически значимой сердечной недостаточности (СН) у детей после терапии антрациклинами является длительный латентный период [9]. В ряде работ показано, что у большинства пациентов с ЛБ, несмотря на агрессивное лечение, сердечная функция восстанавливается после окончания терапии и СН не требует длительного лечения [10–12]. Однако у некоторых пациентов дисфункция сердца может иметь медленно прогрессирующий характер, в связи с чем может быть диагностирована в отдаленные сроки.

Врачам, наблюдающим пациентов с ЛБ после завершения интенсивной химиотерапии, следует помнить, что незначительные изменения сердечной функции можно обнаружить задолго до снижения более известных показателей сердечной деятельности, таких как фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [9].

Существуют методы диагностики, отличающиеся более высокой чувствительностью при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с ФВ, в связи с чем они могут быть использованы для выявления ранних изменений сократительной способности ЛЖ — исследования показателя продольного систолического сжатия миокарда ЛЖ (global longitudinal strain, GLS). В научно-практических работах показано, что снижение GLS во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению ФВ. Согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества, Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы,

значимым считается снижение GLS более 15 % от исходной величины. Определение GLS рекомендуется при доступности метода до начала и в процессе противоопухолевой терапии для выявления ранних признаков кардиотоксичности. Нормативы GLS зависят от пола и возраста больных, а также от эхокардиографического оборудования, поэтому для начальной оценки и дальнейшего мониторинга следует использовать одно и то же оборудование.

Еще один способ ранней диагностики кардиотоксического поражения миокарда — определение уровня тропонина I или T, предпочтительно высокочувствительным методом. Устойчивое повышение уровня тропонина I/T в процессе или после окончания кардиотоксичной противоопухолевой терапии является надежным предвестником последующего снижения ФВ ЛЖ.

В исследовании, проведенном в клинике St. Jude, показано, что среди более 1800 детей, излеченных от злокачественных новообразований, при лечении которых применялись антрациклины и/или лучевая терапия, ФВ ЛЖ была <50 % только у 5,8 % пациентов, тогда как у 28 % наблюдались признаки сердечной дисфункции на основании данных о глобальной GLS. Снижение GLS на 15 % относительно исходных значений является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [13].

Согласно консенсусу американских и европейских экспертов по визуализации, пациентам в процессе и после противоопухолевого лечения обязательна эхокардиография для оценки функции сердца каждые 2–3 мес. Пациентам группы высокого риска может потребоваться более частый мониторинг [13]. С учетом этих данных Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group) внесла изменения в рекомендации по дальнейшему наблюдению таких пациентов: после завершения лечения эхокардиография должна проводиться пожизненно — ежегодно в течение 5 лет после завершения лечения и далее как минимум каждые 5 лет с измерением GLS. При развитии симптоматики СН может потребоваться проведение лабораторно-инструментального обследования, включающего электрокардиографию, эхокардиографию, определение специфических кардиомаркеров (NT-proBNP, тропонин I); методы дообследования и дальнейшая кратность наблюдения определяются исходя из степени тяжести СН врачом-кардиологом [14, 15].

В соответствии с представленным клиническим наблюдением ЛБ с вовлечением сердца прогноз при проведении химиоиммунотерапии оказался благоприятным. Полный противоопухолевый эффект достигнут в короткие (после 3-го курса) сроки. На этапе динамического наблюдения следует помнить о возможном развитии СН с последующим назначением кардиотропной терапии, включающей группы препаратов для уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, таких

как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [16].

Важно, чтобы больные лимфомами с поражением сердца, получившие терапию антрациклинами, находились под постоянным медицинским наблюдением и регулярным эхокардиографическим мониторингом, что позволит своевременно оценить функциональное состояние сердца и на ранних сроках диагностировать СН. Подобный подход со своевременным лечением позволит предотвратить или существенно отсрочить развитие хронической СН.

Заключение

Поражение сердца при ЛБ у детей, несмотря на редкость, представляет собой серьезное и многогранное осложнение, требующее динамического мониторинга

функционального состояния сердечной деятельности. Дополнительным фактором неблагоприятного прогноза в отношении сердечной функции являются кардиотоксичные антрациклиновые антибиотики, используемые в лечении ЛБ. В связи с этим пациенты, завершившие терапию по поводу ЛБ с поражением сердца, находятся в группе риска развития кардиомиопатии, застойной СН и других кардиальных нарушений.

Для своевременной диагностики и лечения СН необходимо совместное ведение таких больных детским онкологом, педиатром/терапевтом и кардиологом с регулярным мониторингом сердечной функции с помощью эхокардиографии, измерения показателя GLS. При обнаружении субклинической дисфункции может потребоваться медикаментозная терапия, включающая группы препаратов для уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tzani A., Doulamis I.P., Mylonas K.S. et al. Cardiac tumors in pediatric patients: a systematic review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017;8(5):624–32. DOI: 10.1177/2150135117723904
2. Uzun O., Wilson D.G., Vujanic G.M. et al. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:11. DOI: 10.1186/1750-1172-2-11
3. Bruce C.J. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart* 2011;97(2):151–60. DOI: 10.1136/hrt.2009.186320
4. Dozzo M., Carobolante F., Donisi P.M. et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther* 2016;8:11–29. DOI: 10.2147/AHMT.S94170
5. Toma P., Granata C., Rossi A., Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics* 2007;27(5):1335–54. DOI: 10.1148/rg.275065157
6. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
7. Tao T.Y., Yahyavi-Firouz-Abadi N., Singh G.K., Bhalla S. Pediatric cardiac tumors: clinical and imaging features. *Radiographics* 2014;34(4):1031–46. DOI: 10.1148/rg.344135163
8. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7
9. Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D. et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation* 2013;128(19):e394]. *Circulation* 2013;128(17):1927–95. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099
10. Gómez-Prieto P., López T., Moreno M. et al. Early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity in hematological patients: a prospective study. *Blood* 2016;128(22):5988. DOI: 10.1182/blood.V128.22.5988.5988
11. Ohtani K., Fujino T., Ide T. et al. Recovery from left ventricular dysfunction was associated with the early introduction of heart failure medical treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Res Cardiol* 2019;108(6):600–11. DOI: 10.1007/s00392-018-1386-0
12. Nakayama T., Oshima Y., Kusumoto S. et al. Clinical features of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma who received a CHOP regimen with or without rituximab: a single-center, retrospective observational study. *EJHaem* 2020;1(2):498–506. DOI: 10.1002/jha2.110
13. Plana J., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
14. Armstrong G.T., Joshi V.M., Ness K.K. et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.013
15. Marwick T.H. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: unresolved issues. *Can J Cardiol* 2016;32(7):842–6. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.05.001
16. Tocchetti C.G., Cadeddu C., Di Lisi D. et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview. *Antioxid Redox Signal* 2019;30(18):2110–53. DOI: 10.1089/ars.2016.6930

Вклад авторов

Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, предоставление и анализ клиничко-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;
И.В. Осипова, Л.Р. Туркия, Л.Р. Каримова, С.Н. Михайлова: предоставление и анализ клиничко-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

G.A. Radzhabova, T.T. Valiev: concept and design development, literature review, provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval;

I.V. Osipova, L.R. Turkiya, L.R. Karimova, S.N. Mikhailova: provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Раджабова / G.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0009-0008-8297-3629>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Л.Р. Туркия / L.R. Turkiya: <https://orcid.org/0009-0007-5457-6530>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический миелофиброз: офтальмологические проявления в дебюте и в процессе терапии

О.Ю. Виноградова^{1–3}, Л.Б. Егорян¹, Д.И. Шихбабаева¹, А.Л. Неверова¹,
М.М. Панкрашкина¹, Л.К. Мошетева⁴

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;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anyuta6549@yandex.ru

Введение. Сведений об офтальмологических проявлениях миелофиброза (МФ), их зависимости от гематологических, морфологических, генетических показателей, поражении глаз в процессе лечения немного; публикации об изменениях глаз на фоне таргетной терапии отсутствуют.

Цель исследования – изучение спектра и частоты офтальмологических проявлений первичного, постполицитемического, посттромбоцитемического МФ при его диагностике и в процессе терапии.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое контролируемое исследование включены 128 человек: 98 пациентов с первичным, постполицитемическим, посттромбоцитемическим МФ в хронической фазе (17 – в дебюте; 30 – длительно получавших гидроксикарбамид; 51 – длительно получавших руксолитиниб), наблюдавшихся в ММНКЦ им. С.П. Боткина, и 30 здоровых участников контрольной группы. Проведены гематологическое, офтальмологическое, генетическое обследование.

Результаты. Установлено, что офтальмологические проявления сопровождают МФ уже в дебюте заболевания: статистически значимо более высокая по сравнению с контрольной группой частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи.

Терапия МФ руксолитинибом по оцененным параметрам безопасна для органа зрения и имеет положительный терапевтический эффект в сравнении с дебютом МФ и терапией гидроксикарбамидом: меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, выше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва. Имеется статистически значимая связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $<3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, высокой степенью фиброза, наличием мутации *JAK2 V617F*; увеличения частоты ангиопатии – с количеством лейкоцитов $<4,0$ и $>9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $>5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, высокой степенью риска по Динамической международной шкале оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS). У больных в дебюте первичного МФ показатели сосудистой и перфузионной плотности слоя хориокапилляров статистически значимо коррелируют с уровнем тромбоцитов и гемоглобина.

Заключение. Проведенный поиск офтальмологических проявлений при МФ в дебюте и в процессе терапии на большой когорте пациентов во многом является новаторским и требует дальнейших исследований, полученные результаты подтверждают необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных МФ.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, миелопролиферативное заболевание, миелофиброз, *JAK2 V617F*, таргетная терапия, руксолитиниб, офтальмологическое проявление, ретинопатия, ангиоретинопатия, клиническая практика

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Егорян Л.Б., Шихбабаева Д.И. и др. Первичный, постполицитемический, посттромбоцитемический миелофиброз: офтальмологические проявления в дебюте и в процессе терапии. Онкогематология 2025;20(1):95–113.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-95-113>

Primary and secondary myelofibrosis: ophthalmological manifestations at onset and during therapy

O. Yu. Vinogradova^{1–3}, L. B. Egoryan¹, D. I. Shikhbabaeva¹, A. L. Neverova¹, M. M. Pankrashkina¹, L. K. Moshetova⁴

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5th Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru

Background. There is little information about ophthalmological manifestations of myelofibrosis (MF), their dependence on hematological, morphological, genetic parameters, and eye damage during therapy, and there are no publications on eye changes during targeted therapy.

Aim. To study the spectrum and frequency of ophthalmological manifestations of primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic MF at the diagnosis and during therapy.

Materials and methods. A prospective single-center controlled study included 128 people: 98 patients with primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic MF in the chronic phase (17 at onset, 30 long-term receiving hydroxycarbamide, 51 long-term receiving ruxolitinib), observed at the Botkin Hospital and 30 healthy participants of the control group. Ophthalmological and genetic studies were conducted.

Results. It has been established that ophthalmologic manifestations accompany MF already at the onset of the disease: significantly higher frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy, decreased retinal sensitivity in the macular area, remodeling of the foveolar avascular zone (increased perimeter, decreased circumference index), low vascular and perfusion density of the retina, choroid and optic disc, decreased thickness of the subfoveal choroid compared with the control group.

Ruxolitinib MF therapy is safe for the visual organ according to the assessed parameters and has a positive therapeutic effect compared with MF onset and hydroxycarbamide therapy: such patients demonstrated smaller perimeter of the foveolar avascular zone, higher vascular and perfusion density of the retina, choroid and optic disc. There was a statistically significant association between an increased frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy with a platelet count less than $100 \times 10^9/L$, erythrocytes less than $3.7 \times 10^{12}/L$, hemoglobin level less than 100 g/L, high degree of fibrosis (MF-3), presence of the JAK2 V617F mutation; the increased frequency of angiopathy associated with the leukocyte count less than $4.0 \times 10^9/L$ and more than $9.0 \times 10^9/L$, erythrocytes more than $5.1 \times 10^{12}/L$, high risk according to DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Vascular and perfusion density of the choriocapillary layer in patients at the onset of primary MF significantly correlated with the level of platelets and hemoglobin.

Conclusion. The conducted search for ophthalmological manifestations on a large cohort of MF patients at the onset and during therapy is largely innovative and requires further research, and also confirms the need to include a consultation with an ophthalmologist in the examination algorithm for MF patients.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, myeloproliferative disease, myelofibrosis, JAK2 V617F, targeted therapy, ruxolitinib, ophthalmological manifestation, retinopathy, angioretinopathy, clinical practice

For citation: Vinogradova O.Yu., Egoryan L.B., Shikhbabaeva D.I. et al. Primary and secondary myelofibrosis: ophthalmological manifestations at onset and during therapy. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1):95–113. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-95-113>

Введение

Миелофиброз (МФ) — хроническое заболевание, характеризующееся трансформацией на уровне стволовой гемопоэтической клетки, опухолевой пролиферацией клеточных линий миелопоэза в костном мозге, фиброзом костного мозга, сопровождающееся спленомегалией, появлением очагов экстрамедуллярного гемопоэза, изменением показателей периферической крови. Различают первичный МФ (ПМФ) и сравнимый

по патогенезу и клиническим проявлениям вторичный МФ; развивающиеся вследствие прогрессирования истинной полицитемии — постполицитемический МФ (пост-ИП МФ) и эссенциальной тромбоцитемии — посттромбоцитемический (пост-ЭТ МФ) [1, 2]. Патогенез МФ, как и других классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, обусловлен 3 ключевыми драйверными мутациями: JAK2, CALR и MPL, а также активацией основных клеточных

сигнальных путей, включая JAK-STAT [3–5]. Тем не менее указанные драйверные мутации не всегда являются первичными событиями, инициирующими развитие МФ; исходная мутация, запускающая опухолевый процесс, до сих пор остается неопределенной [6, 7]. Описано также значение мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга — не драйверных мутаций, которые имеют важное прогностическое значение и используются для подтверждения диагноза (клональности), особенно в случаях отсутствия 3 драйверных мутаций при так называемом трижды отрицательном статусе (TNS). Сочетание TNS с наличием не драйверных мутаций при МФ является крайне неблагоприятным прогностическим фактором для его течения [8, 9].

Миелофиброз характеризуется многообразием клинических проявлений, включая синдромы опухолевой интоксикации, опухолевой пролиферации, анемический, геморрагический синдромы, синдром инфекционных осложнений, портальную гипертензию, проявления, обусловленные компрессией органов за счет выраженной спленомегалии, гепатомегалии [10].

Работ, касающихся офтальмологических нарушений у пациентов при МФ, как и при других хронических миелопролиферативных новообразованиях, крайне мало, в то время как характер данных нарушений при этом заболевании разнообразен. Довольно редко наблюдается прямое поражение органа зрения, придаточного аппарата глаза и орбиты с инфильтрацией неопластическими клетками. Однако все же в литературе имеются данные о поражении при ПМФ орбиты и слезной железы опухолевыми клетками, неопластической инфильтрации тканей орбиты, склеры и хориоидеи с последующим развитием проптоза, экссудативной отслойки сетчатки и двусторонней закрытоугольной глаукомы [11, 12]. Наиболее часто описываются вторичные изменения органа зрения, связанные с такими гематологическими проявлениями, как тромбоцитоз, эритроцитоз и лейкоцитоз, которые могут вызывать нарушения микрососудистого кровообращения, связанные с агрегацией и спонтанной активацией лейкоцитов и тромбоцитов, повышенной вязкостью крови. Такие нарушения вызывают обратимые нейроофтальмологические симптомы, которые часто описываются как часть типичных или атипичных транзиторных и мигренеподобных ишемических атак, при которых могут наблюдаться нечеткость зрения, преходящая монокулярная слепота, гемианопсия, мерцающие скотомы [13]. Также проявлениями гипервязкости являются микроаневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватобразные очаги, кровоизлияния в стекловидное тело, интравитреальные, преретинальные, субретинальные кровоизлияния, расширение и извитость вен сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), отек ДЗН, неоваскуляризация [14].

Сведений о частоте встречаемости офтальмологических изменений у пациентов с МФ, их зависимости

от показателей крови в мировой и отечественной литературе крайне мало, связь с цитогенетическими и молекулярно-генетическими маркерами не прослежена, динамика офтальмологических показателей при применении лекарственной терапии освещена в единичных статьях [15], публикации относительно изменений на фоне таргетной терапии отсутствуют. В то же время результаты таких исследований могут иметь большое значение для своевременного выявления проблем со стороны зрения у пациентов с МФ, при необходимости — проведения офтальмологической коррекции, формирования тактики офтальмологического обследования больных МФ в целом, а также выявления возможных ассоциаций частоты и степени офтальмологических проявлений с выраженностью симптоматики МФ, степени развития фиброза с прогностической целью и в целях мониторинга терапии миелопролиферативного новообразования.

Цель исследования — изучение спектра и частоты офтальмологических проявлений ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ при его диагностике и в процессе терапии.

Материалы и методы

В 2021–2024 гг. проведено проспективное одноцентровое контролируемое исследование, включившее 128 человек (252 глаза): 98 пациентов с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ (исследовано 192 глаза), наблюдавшихся в ММНКЦ им. С.П. Боткина (Московский городской гематологический центр, Московский городской офтальмологический центр), и 30 здоровых участников, не имеющих глазной патологии и установленного диагноза хронического миелопролиферативного новообразования (критерии отбора данной группы), обследованных в Московском городском офтальмологическом центре (исследовано 60 глаз).

Пациенты с МФ распределены на 3 группы:

- 1) с ПМФ в дебюте заболевания (17 пациентов, 33 глаза);
- 2) с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ, длительно получавшие терапию гидроксикарбамидом (30 пациентов, 60 глаз);
- 3) с ПМФ, пост-ИП МФ, пост-ЭТ МФ, длительно получавшие терапию руксолитинибом (51 пациент, 99 глаз).

Критерием включения больных в исследование был подтвержденный диагноз ПМФ, пост-ЭТ МФ или пост-ИП МФ. ПМФ устанавливали на основании критериев Всемирной организации здравоохранения 2016 г., пост-ЭП и пост-ЭТ МФ — критериев А. Tefferi и соавт. 2007 г. [16, 17].

К критериям исключения относили диагностирование у больного бластного криза, наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации, обнаружение патологии глаза, имеющей потенциальную возможность влияния на результаты работы, а также возраст моложе 18 лет.

Стратификацию риска МФ проводили в соответствии с Динамической международной шкалой оценки прогноза (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) [18–20].

Согласно риск-адаптированным подходам к лечению пациентов с МФ, назначали терапию гидроксикарбамидом, ингибитором JAK-киназ руксолитинибом. Инициальная доза гидроксикарбамида составила 10–30 мг/кг/сут. При определении инициальной дозы руксолитиниба учитывали количество тромбоцитов в крови: при $<100 \times 10^9/\text{л}$ — 5 мг 2 раза в сутки; $100–200 \times 10^9/\text{л}$ — 15 мг 2 раза в сутки; $>200 \times 10^9/\text{л}$ — 20 мг 2 раза в сутки [20]. Дальнейшие изменения дозы проводили в зависимости от полученного ответа на лечение, наличия и степени нежелательных явлений. Критерии ответа на терапию определяли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, а также критериями ELN (European Leukemia Net, Европейская организация по лечению лейкозов) и IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований) [21, 22].

Характеристика групп пациентов с миелофиброзом

Все 98 обследованных пациентов с МФ на момент офтальмологического осмотра находились в хронической фазе заболевания. Офтальмологический осмотр больных в дебюте ПМФ проводили в период верификации его диагноза, остальных пациентов — в процессе терапии гидроксикарбамидом или руксолитинибом. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

К моменту офтальмологического осмотра клинико-гематологический ответ на воздействие руксолитиниба получен у большинства пациентов, как минимум стабилизации заболевания к этому времени достигли 84 % больных: полный и частичный ответ — 41 % ($n = 24$); клиническое улучшение — 4 % ($n = 2$); стабилизация состояния — 37 % ($n = 19$). В 4 % ($n = 2$) случаев наблюдалось отсутствие ответа на терапию, в 4 % ($n = 2$) констатировали прогрессирование МФ. Позднее, к моменту анализа результатов исследования, 1 (2 %) больному отменили руксолитиниб в связи с его неэффективностью, 3 (6 %) пациента умерли из-за прогрессирования заболевания.

Характеристика группы контроля

Группа включала 30 пациентов (15 (50 %) мужчин и 15 (50 %) женщин), медиана возраста — 53 (26–75) года.

Методы офтальмологического обследования

Стандартное офтальмологическое обследование включило определение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) с помощью проектора опто-типов Tomey TCP-1000 (Tomey, Япония) и стандартного набора стекол; авторефрактометрию с помощью

прибора Auto Kerato-Refractometer KR-1 (Topcon, Япония); измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) с помощью пневмотонометра Computerized Tonometer CT-1P (Topcon, Япония); биомикроскопию переднего отрезка глаза с помощью щелевой лампы SL-2G (Topcon, Япония); офтальмоскопию глазного дна с помощью щелевой лампы и асферической линзы +78 дптр (Volk, США) в условиях медикаментозного мириаза.

Специальное офтальмологическое обследование включило фоторегистрацию глазного дна с использованием цифровой фундус-камеры Visucam 500 (Zeiss, Германия); микропериметрию с помощью фундус-микропериметра MAIA (CenterVue, Италия) в программном режиме Fast exam; оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию (ОКТА) с помощью томографа Retina Scan-3000 Advance (NIDEK, Япония).

Количественную оценку показателей сосудистой сети сетчатки и хориоидеи выполняли в программном режиме Macula map — Angioscan (площадь сканирования $3,0 \times 3,0$ мм). Группу количественных показателей составляли центральная толщина сетчатки в области фовеа (мкм); толщина субфовеолярной хориоидеи (мкм); площадь (мм^2), периметр (мм) и индекс фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ); плотность гемоперфузии (%) поверхностного (ПКСС) и глубокого капиллярного сплетения сетчатки (ГКСС), слоя хориокапилляров (СХК) и глубокого слоя хориоидеи (ГСХ) в фовеальной и парафовеальной зонах макулярной области. Расчет количественных показателей проводили автоматически встроенным программным обеспечением прибора. Также использовали режим Disc Map — Angioscan — карту ДЗН с площадью нормативной базы 3×3 мм, сосудистой плотности в области радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН. Показатель гемоперфузии (%) выражали отношением общей площади перфузированных сосудов (мм^2) к общей зоне измерения (мм^2). Сегментацию сосудистых сплетений сетчатки и хориоидеи проводили автоматически программным обеспечением томографа: ПКСС — на 3 мкм ниже внутренней пограничной мембраны до 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; ГКСС — 15–70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя; СХК — 10–20 мкм ниже мембраны Бруха; ГСХ (слой Саттлера и Галлера) — 20–100 мкм ниже мембраны Бруха. Некоторые показатели оценивали бинарно — по наличию или отсутствию определенных критериев: синдрома сухого глаза у пациента, ангиопатии сосудов конъюнктивы, сосудов сетчатки, интратретиальных геморрагий (фоновая ангиоретинопатия).

Генетические методы исследования

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) проводили с использованием костного мозга, в ряде случаев (при сложности диагностики) — методом

Таблица 1. Характеристика пациентов в дебюте первичного миелофиброза (МФ) и пациентов с первичным и вторичным МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом

Table 1. Characteristics of patients in the onset of primary myelofibrosis (MF) and patients with primary and secondary MF receiving hydroxycarbamide or ruxolitinib therapy

Показатель Parameter	Все пациенты (<i>n</i> = 98) All patients (<i>n</i> = 98)	Пациенты с первичным МФ в дебюте (<i>n</i> = 17) Primary MF patients at the disease onset (<i>n</i> = 17)	Пациенты с МФ, получавшие гидрок- сикарбамид (<i>n</i> = 30) MF patients at hydroxycarbamide treatment (<i>n</i> = 30)	Пациенты с МФ, получавшие руксоли- тиниб (<i>n</i> = 51) MF patients at ruxolitinib treatment (<i>n</i> = 51)
Вариант МФ, <i>n</i> (%): MF variant, <i>n</i> (%):				
первичный primary	87 (89)	17 (100)	28 (93)	42 (82)
постполицитемический post-polycythemic	8 (8)	—	1 (3)	7 (14)
посттромбоцитемический post-thrombocytemic	3 (3)	—	1 (3)	2 (4)
Фаза МФ при диагностике, начале терапии и офтальмологическом осмотре, <i>n</i> (%): MF phase at diagnosis, initiation of therapy or ophthalmological examination, <i>n</i> (%):				
хроническая chronic phase	98 (100)	17 (100)	30 (100)	51 (100)
бластный криз blast crisis	0	0	0	0
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):				
мужской male	41 (42)	6 (35)	11 (37)	24 (47)
женский female	57 (58)	11 (65)	19 (63)	27 (53)
Медиана возраста (диапазон), лет: Median age (range), years:				
при диагностике миелопролиферативного заболевания at diagnosis of myeloproliferative disease	61 (14–82)	66 (47–77)	62 (29–82)	51 (14–73)
при назначении терапии at the initiation of therapy	62 (18–82)	—	62 (29–82)	62 (18–75)
на момент офтальмологического осмотра at the moment of ophthalmological examination	66 (24–85)	66 (47–77)	71 (40–85)	66 (24–78)
Медиана длительности заболевания после диагностики (диапазон), мес: Median disease duration from diagnosis (range), months:				
до начала терапии till starting therapy	70 (2–432)	—	—	70 (2–432)
до проведения офтальмологического осмотра till the ophthalmological examination	97 (6–449)	—	54 (6–210)	109 (8–449)
Ранее проводимая терапия, <i>n</i> (%): Previous therapy, <i>n</i> (%):				
гидроксикарбамид hydroxycarbamide	39 (40)	—	—	39 (76)
интерферон альфа interferon alpha	16 (16)	—	—	16 (32)
эритропоэтины erythropoietins	2 (2)	—	—	2 (4)
другая химиотерапия other chemotherapy	6 (6)	—	—	6 (12)
Наличие тромбозов в анамнезе к началу терапии, <i>n</i> (%) History of thrombosis at the start of the therapy <i>n</i> (%)	10 (10)	1 (6)	1 (3)	8 (16)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 98) All patients (n = 98)	Пациенты с первичным МФ в дебюте (n = 17) Primary MF patients at the disease onset (n = 17)	Пациенты с МФ, получавшие гидроксикарбамид (n = 30) MF patients at hydroxycarbamide treatment (n = 30)	Пациенты с МФ, получавшие руксолинитиб (n = 51) MF patients at ruxolitinib treatment (n = 51)
Зависимость от гемотрансфузий при начале терапии, n (%) Dependence on blood transfusions at the start of the therapy, n (%)	15 (15)	—	4 (13)	11 (22)
Наличие симптомов опухолевой интоксикации при начале терапии, n (%) Presence of tumor intoxication symptoms at the start of the therapy, n (%)	47 (48)	9 (53)	3 (10)	33 (65)
Сplenомегалия (>0 см из-под реберной дуги) при начале терапии, n (%) Splenomegaly (>0 cm below the costal margin) at the start of the therapy, n (%)	75 (76)	14 (82)	14 (47)	47 (92)
Группа риска по DIPSS при начале терапии, n (%): DIPSS risk group at the start of the therapy, n (%):				
низкий low	21 (21)	7 (41)	5 (17)	9 (18)
промежуточный-1 intermediate-1	39 (40)	8 (47)	14 (47)	17 (33)
промежуточный-2 intermediate-2	31 (32)	1 (6)	10 (33)	20 (39)
высокий high	7 (7)	1 (6)	1 (3)	5 (10)
Степень фиброза при начале терапии, n (%): Degree of fibrosis at the start of the therapy, n (%):				
MF-1	26 (26)	10 (59)	11 (36)	5 (10)
MF-2	33 (34)	2 (12)	10 (33)	21 (41)
MF-3	39 (40)	5 (29)	9 (30)	25 (49)

Примечание. DIPSS — Динамическая международная шкала оценки прогноза.
Note. DIPSS — Dynamic International Prognostic Scoring System.

флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с использованием периферической крови.

В качестве материала для проведения молекулярно-генетических исследований использовали периферическую кровь, которая была получена путем пункции локтевой вены и стабилизирована 2,5 % раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты в соотношении 10:1.

Определение драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени по технологии TaqMan с использованием тест-систем производства ООО «ГеноТехнология» (Москва, Россия). Качественное определение мутации *JAK2* V617F проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Определение аллельной нагрузки (процентного содержания) мутантного аллеля *JAK2* V617F проводили с использованием набора реагентов для обнаружения мутации *JAK2* V617F («Синтол», Россия) согласно

инструкции. Для выявления гена *BCR::ABL* использовали качественную и количественную ПЦР; определение мутаций генов *CALR* и *MPL* осуществляли путем аллель-специфической ПЦР (в редких случаях — секвенированием по Сенгеру) с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (США).

Для проведения секвенирования нового поколения выделяли ДНК из цельной крови набором реагентов «К-СОРБ» (НПК «Синтол», Россия) по инструкции производителя. Чистоту ДНК и РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Scientific, США), при этом для всех образцов соотношение OD260/280 >1,8. Концентрацию ДНК определяли флуориметрическим 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. Пробоподготовку к секвенированию нового поколения 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 были отобраны и отфильтрованы с использованием различных баз данных, включая COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP/ASCO/CAP, Clinical Genome Resource, Cancer Genomics Consortium, Variant Interpretation for Cancer Consortium по интерпретации и отчетности соматических вариантов [23, 24].

Статистическая обработка полученных результатов

Сбор сведений и их последующий анализ выполняли в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладных программ Statistica 10, SAS JMP 11. Распределение количественных показателей проверяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для описания количественных показателей использовали средние арифметические величины стандартных отклонений ($M \pm SD$), границы 95 % доверительного интервала или медиану нижнего/верх-

него квартилей (Q_1-Q_3) в случае отсутствия нормального распределения. Для сравнения 2 групп по количественным показателям, имеющим нормальное распределение, использовали Т-критерий Стьюдента. Для сравнения числовых данных при отсутствии нормального распределения использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнительного анализа качественных данных использовали критерий Фишера. Для сравнения ≥ 3 групп по количественному показателю использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела–Уоллиса. Статистическую значимость различий групп для категориальных и бинарных шкал определяли с помощью χ^2 -критерия для независимых групп и критерия МакНеймера – для зависимых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С помощью коэффициента корреляции Пирсона (χ^2 -критерий) и коэффициента Спирмена проводили корреляционный анализ, определение направления корреляционной взаимосвязи количественных данных.

Результаты

Клинико-морфофункциональные офтальмологические показатели пациентов с миелофиброзом

Показатели зрительных функций пациентов в дебюте ПМФ при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом представлены в табл. 2.

У 17 пациентов (33 глаза) с дебютом ПМФ медиана МКОЗ составляла 1,0 (0,9–1,0); ВГД – 18 (16,3–20,0) мм рт. ст. Отмечены аномалии рефракции: в 36 % ($n = 12$) обследованных глаз определена миопическая рефракция; в 42 % ($n = 14$) – гиперметропическая; в 21 % ($n = 7$) – эметропическая. В 39 % ($n = 13$)

Таблица 2. Данные анализа максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) и светочувствительности сетчатки в макулярной области в исследованных группах

Table 2. Analysis of best-corrected visual acuity (BCVA) and retinal sensitivity in the macular region in the studied groups

Группа Group	Медиана МКОЗ (Q_1-Q_3) Median BCVA (Q_1-Q_3)	Средняя светочувствительность макулярной области сетчатки, число больных (%) / число глаз (%) Average light sensitivity of the retina macular region, number of patients (%) / number of eyes (%)		
		нормальная normal	подозрительная suspect	аномальная abnormal
Пациенты с МФ: Patients with MF: в дебюте первичного МФ at primary MF onset получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	1,0 (0,9–1,0)	8 (47)/20 (61)	4 (24)/6 (18)	5 (29)/7 (21)
	0,9 (0,8–1,0)	6 (20)/23 (39)	8 (27)/14 (23)	16 (53)/23 (38)
	1 (0,9–1,0)	20 (39)/54 (55)	8 (16)/12 (12)	23 (45)/33 (33)
Контрольная группа Control group	1,0 (1,0–1,0)	30 (100)/60 (100)	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: МФ – миелофиброз.

Note. Here and in tables 3–6: MF – myelofibrosis.

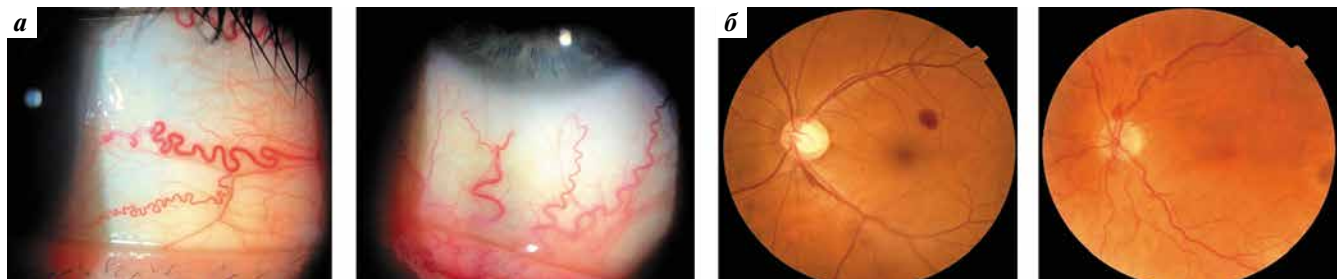


Рис. 1. Ангиопатия конъюнктивы (а) и ангиоретинопатия (б) у пациентов с миелофиброзом
Fig. 1. Conjunctival angiopathy (a) and vascular angioretinopathy (б) in patients with myelofibrosis

Таблица 3. Результаты биомикроскопии и офтальмоскопии в исследованных группах, число больных (%) / число глаз (%)
Table 3. Results of biomicroscopy and ophthalmoscopy in the studied groups, number of patients (%) / number of eyes (%)

Группа Group	Ангиопатия конъюнктивы Conjunctival angiopathy	Ангиопатия сетчатки Retinal angiopathy	Ангиоретинопатия Angioretinopathy
Пациенты с МФ: Patients with MF:			
в дебюте первичного МФ at primary MF onset	2 (12)/4 (12)	13 (76)/26 (76)	1 (6)/1 (3)
получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	3 (10)/6 (10)	24 (80)/48 (80)	5 (17)/6 (10)
получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	2 (4)/4 (4)	39 (76)/77 (75)	16 (31)/22 (22)
Контрольная группа Control group	1 (3)/2 (3)	2 (7)/4 (7)	0

случаев отмечено снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 18 % ($n = 6$) – до субнормальных значений; в 21 % ($n = 7$) – до патологически сниженных.

У 30 пациентов (60 глаз), получавших терапию гидроксикарбамидом, медиана МКОЗ составила 0,9 (0,8–1,0); ВГД – 18 (15–21) мм рт. ст. Также определены аномалии рефракции: в 23,3 % ($n = 14$) глаз – миопическая рефракция; в 33,3 % ($n = 20$) – гиперметропическая; в 43,3 % ($n = 26$) – эметропическая. В 61 % ($n = 37$) случаев наблюдалось снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 23 % ($n = 14$) – до субнормальных значений; в 38 % ($n = 23$) – до патологически сниженных.

В группе 51 пациента (99 глаз) с МФ, получавших руксолитиниб, медиана МКОЗ составила 1,0 (0,9–1,0); ВГД – 18 (16–20,8) мм рт. ст. Зафиксированы аномалии рефракции: в 29 % ($n = 29$) глаз – миопическая рефракция; в 26 % ($n = 26$) – гиперметропическая; в 46 % ($n = 46$) – эметропическая. Также в 45 % ($n = 45$) случаев определяли снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области: в 12 % ($n = 12$) – до субнормальных значений; в 33 % ($n = 33$) – до патологически сниженных.

Статистически значимых отклонений показателей от контрольной группы по МКОЗ не выявлено ($p > 0,05$). Однако у пациентов всех групп выявлено статистически значимое снижение светочувствительности сетчатки в макулярной области относительно конт-

рольной группы ($p < 0,05$), при этом максимальное снижение отмечено у больных, длительно принимавших гидроксикарбамид. По сравнению с этой группой в когортах больных с дебютом ПМФ и длительной терапией руксолитинибом показатель светочувствительности сетчатки был статистически значимо выше ($p < 0,05$).

По данным биомикроскопии глазного яблока у ряда больных выявлена ангиопатия конъюнктивы: у пациентов с впервые выявленным диагнозом – в 12 % ($n = 4$) случаев; у получавших длительное время гидроксикарбамид – в 10 % ($n = 6$); у продолжительно принимавших руксолитиниб – в 4 % ($n = 4$) (рис. 1, а). В 1 (1 %) случае обнаружена зрчковая мембрана (врожденная аномалия), в остальных случаях передний отдел глаза был без особенностей.

Биомикроофтальмоскопия и фундус-фоторегистрация позволили исследовать структуру глазного дна. У пациентов с впервые установленным ПМФ в 76 % ($n = 26$) случаев выявлена ангиопатия сетчатки; в 3 % ($n = 1$) – ангиоретинопатия с разнокалиберными кровоизлияниями по ходу сосудистых аркад. У пациентов, получавших продолжительное время гидроксикарбамид, ангиопатия сосудов сетчатки диагностирована в 80 % ($n = 48$) случаев, ангиоретинопатия – в 10 % ($n = 6$). Среди больных, получавших руксолитиниб, ангиопатия сосудов сетчатки определена в 75 % ($n = 77$) случаев, ангиоретинопатия – в 22 % ($n = 22$) (рис. 1, б, табл. 3).

При обследовании заднего отдела глаза в общей группе пациентов с МФ диагностированы: у 24 больных — возрастная макулярная дегенерация, сухая форма; у 13 — периферическая хориоретинальная дистрофия; у 8 — периферическая витреохориоретинальная дистрофия, которая потребовала проведения отграничительной периферической лазеркоагуляции сетчатки; у 3 — астероидный гиалоз; у 2 — невус хориоидеи. У пациентов с ангиоретинопатией отмечались разнокалиберные интравитреальные кровоизлияния во внутренних слоях сетчатки. В большинстве случаев патологических изменений при проведении количественного и качественного анализа показателей ОКТ не выявлено.

Статистически значимых различий в толщине сетчатки в областях фовеолы, фовеа и парафовеа между группами обследуемых пациентов и контрольной не обнаружено. Однако определено статистически значимое снижение толщины хориоидеи в обследуемых группах (медиана в когорте ПМФ — 235 мкм; в когорте пациентов, принимавших гидроксикарбамид, — 277 мкм; руксолитиниб — 243 мкм) по сравнению с группой контроля, где медиана толщины хориоидеи составила 326 мкм; $p < 0,05$ (табл. 4).

Результаты исследования показали, что в когортах больных с только диагностированным ПМФ, а также ПМФ, пост-ИП и пост-ИТ МФ, длительно получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, выявлены ангиопатия конъюнктивы, сетчатки, ангиоретинопатия, что практически не определялось в группе контроля. Показатели МКОЗ были высокими и не отличались от таковых в группе контроля ($p > 0,05$). При этом во всей когорте пациентов с МФ по сравнению с группой контроля отмечено уменьшение показателей светочувствительности сетчатки в макулярной области ($p < 0,05$) (в группе больных, принимавших гидроксикарбамид, значения несколько ниже, чем у пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, полу-

чавших руксолитиниб). По данным ОКТ показатели толщины сетчатки не отличались от группы контроля ($p > 0,05$), при этом толщина хориоидеи в макулярной зоне у всей группы пациентов с МФ уменьшена ($p < 0,05$).

Анализ гемодинамических показателей макулярной области в дебюте первичного миелофиброза, при терапии гидроксикарбамидом, руксолитинибом

При оценке ретинального и хориоидального кровотока макулярной области сетчатки, оцененного с помощью ОКТ в режиме ангиографии, данные качественного анализа полученных ангиограмм позволили определить зоны, лишенные капиллярной перфузии, с обеднением сосудистого рисунка (рис. 2).

В ходе количественного анализа результатов ОКТА статистически значимых изменений площади ФАЗ у пациентов с МФ относительно группы контроля и между показателями внутри группы больных МФ не выявлено (0,32; 0,3; 0,3 мм² против 0,26 мм² в группе контроля; $p > 0,05$). При этом показатели периметра ФАЗ у пациентов с МФ были статистически значимо выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Стоит отметить статистически значимое уменьшение периметра ФАЗ у больных МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом (2,94 мм) и руксолитинибом (2,81 мм), по сравнению с пациентами в дебюте заболевания (3,11 мм) ($p < 0,05$). Отмечен сниженный индекс окружности ФАЗ в сравнении с показателями группы контроля (0,59) у больных МФ всех 3 групп: в дебюте ПМФ (0,4), получавших гидроксикарбамид (0,43) и руксолитиниб (0,44) ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между показателями различных групп больных не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

При анализе показателей плотности гемоперфузии ПКСС и ГКСС, СХК, ГСХ отмечено их снижение в общей когорте пациентов с МФ относительно группы контроля ($p < 0,05$). При этом максимальные показатели

Таблица 4. Медиана значений параметров макулярной области по данным оптической когерентной томографии в исследованных группах (Q_1-Q_3), мкм

Table 4. Median value of macular region parameters according to optical coherence tomography data in the studied groups (Q_1-Q_3), μm

Группа Group	Толщина сетчатки в области фовеолы Retinal thickness in foveola	Толщина сетчатки в области фовеа Retinal thickness in fovea	Толщина сетчатки в области парафовеа Retinal thickness in parafovea	Толщина хориоидеи Choroidal thickness
Пациенты с МФ: Patients with MF:				
в дебюте первичного МФ at primary MF onset	235 (223–252,8)	328 (314–335,8)	288,1 (275,8–299,1)	235 (202–366,3)
получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	223 (214–235)	324,5 (314,1–338,9)	289,6 (281,4–296)	277 (223–319)
получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	225 (214–238,3)	322,3 (303,5–332,4)	283,8 (272,4–294,2)	243 (180,3–297)
Контрольная группа Control group	223 (213–235)	320 (317–326)	298 (281,3–300,8)	326 (285–384)

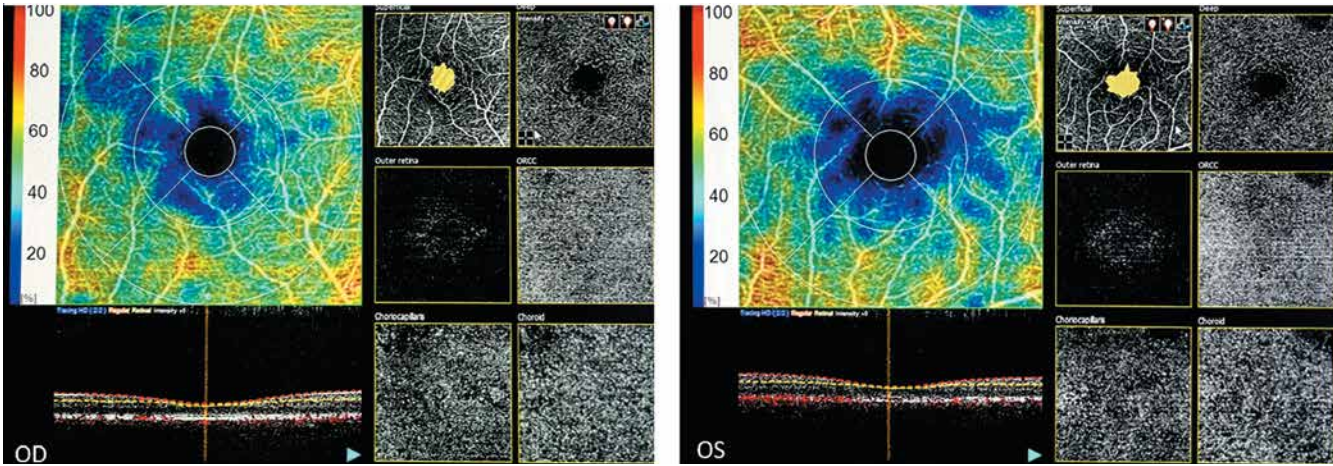


Рис. 2. Ангиограммы поверхностного капиллярного сплетения сетчатки с зонами, лишенными капиллярной перфузии
Fig. 2. Angiograms of the superficial retinal capillary plexus with areas devoid

Таблица 5. Параметры фовеолярной аваскулярной зоны по данным оптической когерентной томографии с ангиографией в исследованных группах
Table 5. Parameters of the foveolar avascular zone according to optical coherence tomography angiography data in the studied groups

Параметр Parameter	Группа Group	Медиана значения (Q ₁ –Q ₃) Median value (Q ₁ –Q ₃)	Число глаз, n Number of eyes, n
Площадь, мм ² Area, mm ²	Пациенты с МФ: Patients with MF:		
	в дебюте первичного МФ at primary MF onset	0,32 (0,20–0,37)	33
	получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	0,3 (0,23–0,36)	60
	получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	0,3 (0,22–0,36)	58
	Контрольная группа Control group	0,26 (0,24–0,27)	60
Периметр, мм Perimeter, mm	Пациенты с МФ: Patients with MF:		
	в дебюте первичного МФ at primary MF onset	3,11 (2,61–3,36)	33
	получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	2,94 (2,49–3,30)	60
	получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	2,81 (2,4–3,29)	58
	Контрольная группа Control group	2,61 (2,35–2,65)	60
Индекс окружности Circumference index	Пациенты с МФ: Patients with MF:		
	в дебюте первичного МФ at primary MF onset	0,4 (0,35–0,46)	33
	получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	0,43 (0,36–0,49)	60
	получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	0,44 (0,39–0,50)	58
	Контрольная группа Control group	0,59 (0,57–0,60)	60

плотности гемоперфузии ПКСС наблюдались у больных, принимавших руксолитиниб, медиана составила 34,5 % ($p < 0,05$). У пациентов в дебюте ПМФ они также были выше, чем в группе больных, принимавших гидроксикарбамид (медиана 29,5 % против 25,9 %; $p < 0,05$).

Похожая тенденция наблюдалась и при оценке показателей гемоперфузии ГКСС: у пациентов в дебюте заболевания они были выше, чем у больных, получавших гидроксикарбамид (медиана 10,8 % против 7,5 %; $p < 0,05$); при этом у больных, леченных руксолитинибом,

показатели превышали аналогичные в 2 предыдущих подгруппах, медиана 14,0 % ($p < 0,05$).

Показатели плотности гемоперфузии СХК и ГСХ в группах пациентов в дебюте ПМФ (медиана 41,3 и 46 % соответственно) и пациентов, получавших терапию гидроксикарбамидом (медиана 43,5 и 47,8 %), не имели статистически значимых различий, при этом аналогичные показатели группы больных, принимавших руксолитиниб, были статистически значимо выше: медиана 49,0 и 50,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Аналогичная ситуация касалась сосудистой плотности: выявлено существенное снижение ее показателей в ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ у пациентов с МФ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Показатели больных в дебюте ПМФ (медиана 12,3; 4,8; 16,5; 16,8 % соответственно), а также получавших терапию гидроксикарбамидом (медиана 10,3; 3,5; 16,8; 17 % соответственно) не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). При этом показатели сосудистой плотности ПКСС, ГКСС, СХК и ГСХ у больных, получавших лечение руксолитинибом (медиана 13,3; 7; 19,5; 18 % соответственно), были статистически значимо выше относительно группы больных в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом ($p < 0,05$).

Также в результате исследования методом ОКТА выявлено снижение показателей как плотности гемоперфузии, так и сосудистой плотности радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН во всей когорте больных МФ относительно группы контроля ($p < 0,05$). В группах пациентов в дебюте ПМФ и пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом, не выявлено статистически значимых различий: медиана составила 50,0 и 49,5 %; 17,0 и 16,0 % соответственно ($p > 0,05$). Однако данные показатели в когорте пациентов, получавших руксолитиниб, статистически значимо выше: медиана 53,0 и 19,0 % соответственно; $p < 0,05$ (табл. 6).

Таким образом, по данным ОКТА в когорте пациентов с дебютом ПМФ, ПМФ и вторичным МФ, полу-

чавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, наблюдались уменьшение индекса и увеличение периметра окружности ФАЗ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом показатели периметра окружности ФАЗ меньше у пациентов, получавших гидроксикарбамид и руксолитиниб, относительно когорты пациентов в дебюте ПМФ ($p < 0,05$) и приближаются к показателям группы контроля. По данным ОКТА значения сосудистой плотности и плотности гемоперфузии ПКСС, ГКСС, СХК, ГСХ и радиального капиллярного сосудистого сплетения ДЗН у всей группы пациентов с МФ ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Отмечено, что показатели в когорте пациентов с МФ, получавших терапию руксолитинибом, выше, чем у больных в дебюте ПМФ и пациентов, получавших гидроксикарбамид ($p < 0,05$).

Поиск ассоциаций проявлений и частоты офтальмологических нарушений с гематологическими показателями

Ассоциации с показателями гемограммы

Для определения возможных ассоциаций офтальмологических проявлений с показателями гемограммы проанализирована группа всех 98 пациентов с МФ вне зависимости от давности его течения и проводимого лечения. Медиана количества лейкоцитов в общей группе составила $8,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $186,5 \times 10^9/\text{л}$, уровня гемоглобина 119,5 г/л. В соответствии с показателями гемограммы пациенты разделены на группы: в зависимости от количества лейкоцитов ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ – 10 (10 %) пациентов; $4,0–9,0 \times 10^9/\text{л}$ – 47 (48 %); $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$ – 41 (42 %)); количества эритроцитов (ниже нормы – 46 (47 %) больных; в пределах нормативных значений – 37 (38 %); выше нормы – 15 (15 %)); уровня гемоглобина (< 100 г/л – 22 (22 %) пациента; $100–140$ г/л – 58 (59 %); > 140 г/л – 18 (18 %)); количества тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$ – 22 (22 %) пациента; $100–450 \times 10^9/\text{л}$ – 60 (61 %); $> 450 \times 10^9/\text{л}$ – 16 (16 %)).

Таблица 6. Данные анализа сосудистой плотности и плотности гемоперфузии радиального капиллярного сосудистого сплетения диска зрительного нерва в исследованных группах

Table 6. Analysis of vascular density and hemoperfusion density of the radial capillary vascular plexus of the optic nerve head in the studied groups

Группа Group	Медиана плотности перфузии ($Q_1–Q_3$), % Median perfusion density ($Q_1–Q_3$), %	Медиана сосудистой плотности ($Q_1–Q_3$), % Median vascular density ($Q_1–Q_3$), %
Пациенты с МФ: Patients with MF:		
в дебюте первичного МФ at primary MF onset	50 (40–52)	17 (13,5–18)
получавшие гидроксикарбамид at hydroxycarbamid treatment	49,5 (43–55)	16 (14–19)
получавшие руксолитиниб at ruxolitinib treatment	53 (48–55)	19 (17–20)
Контрольная группа Control group	59 (59–60,3)	21 (20–22)

В процессе анализа отмечено, что по отношению к группе больных с нормальными показателями лейкоцитов как при лейкоцитозе, так и при лейкопении ангиопатия сосудов сетчатки у больных МФ наблюдалась чаще — 72 % случаев по сравнению с 83 и 80 % соответственно ($p < 0,05$). Зависимость между частотой ангиоретинопатии и уровнем лейкоцитов не прослеживалась ($p > 0,05$): в группе пациентов с лейкопенией ангиоретинопатия наблюдалась в 30 % случаев, в группе с нормальными значениями лейкоцитов — в 28 %, с лейкоцитозом — в 15 % (рис. 3, а).

Также отмечено, что частота встречаемости ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии была статистически значимо выше в группе больных с тромбоцитопенией (86 и 55 % случаев), чем в группах с нормальным уровнем тромбоцитов (75 и 15 %) и тромбоцитозом (75 и 6 %) ($p < 0,05$) (рис. 3, б).

Ангиопатия сетчатки также встречалась статистически значимо чаще в когортах пациентов с повышенным (80 % случаев) или пониженным (83 %) количеством

эритроцитов по сравнению с когортой с нормальными референсными значениями (70 %) ($p < 0,05$). Ангиоретинопатию статистически значимо чаще диагностировали у больных со сниженным уровнем эритроцитов (33 % случаев) по сравнению с нормальным (16 %) ($p < 0,05$) или высоким (7 %, $n = 1$) (рис. 3, в).

При анализе, позволившем выявить связь качественных офтальмологических проявлений с уровнем гемоглобина, отмечено, что частота встречаемости ангиопатии сетчатки была выше в группе пациентов с выраженной анемией (<100 г/л) (86 % случаев) по сравнению с группами с уровнем гемоглобина 100–140 г/л (74 %) и >140 г/л (78 %) ($p < 0,05$). Статистически значимо более высокий показатель ангиоретинопатии также наблюдался в когорте больных с уровнем гемоглобина <100 г/л (36 % случаев) по сравнению с когортой с уровнем 100–140 г/л (22 %) ($p < 0,05$). В группе пациентов с уровнем гемоглобина >140 г/л ангиоретинопатия также встречалась реже — в 6 % ($n = 1$) случаев (рис. 3, г).

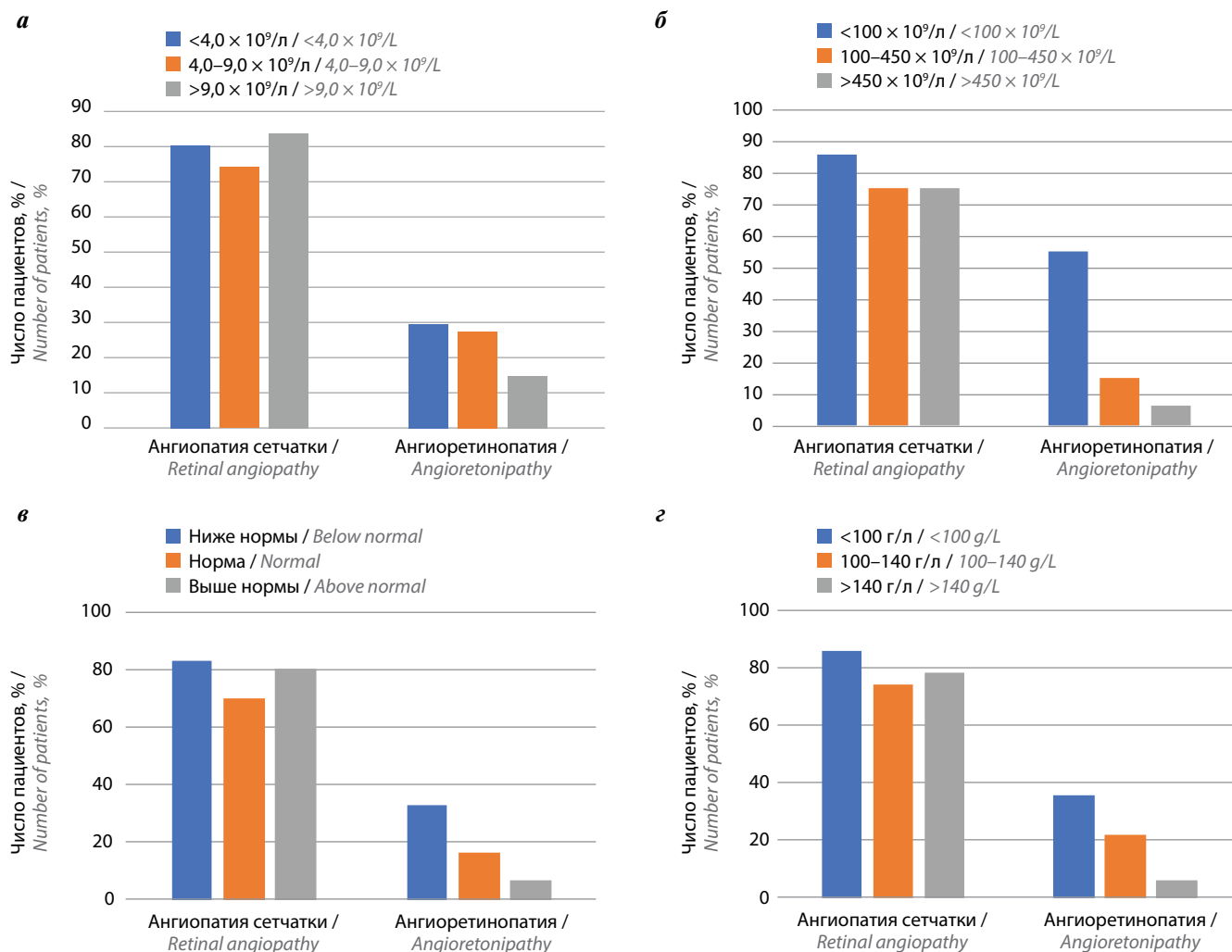


Рис. 3. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов общей группы с миелофиброзом в зависимости от количества лейкоцитов (а), тромбоцитов (б), эритроцитов (в) и уровня гемоглобина (г)

Fig. 3. Frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy in patients with myelofibrosis of the total group depending on the number of leukocytes (a), platelets (б), erythrocytes (в) and the hemoglobin level (г)

В процессе количественного анализа при сопоставлении офтальмологических показателей и указанных данных гемограммы пациентов в дебюте ПМФ обнаружены статистически значимые корреляции показателя сосудистой плотности СХК в фовеа и парафовеа с количеством тромбоцитов ($r_{xy} = 0,50$; $p < 0,05$), а также уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,55$; $p < 0,05$). Обнаружены аналогичные корреляции показателя перфузионной плотности СХК в фовеа и парафовеа с количеством тромбоцитов ($r_{xy} = 0,46$; $p < 0,05$) и уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,48$; $p < 0,05$).

Также отмечена некоторая зависимость показателей гемоперфузии и сосудистой плотности от уровня гемоглобина, однако корреляции были более слабые. Так, у пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом, выявлена корреляция показателей сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС в парафовеа с уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,33$ и $r_{xy} = 0,35$ соответственно; $p < 0,05$). У пациентов, получавших руксолитиниб, также отмечалась корреляция показателей сосудистой плотности в областях фовеа и парафовеа ($r_{xy} = 0,34$ и $r_{xy} = 0,35$ соответственно; $p < 0,05$) с показателями гемоперфузии в ГКСС в областях фовеа и парафовеа и уровнем гемоглобина ($r_{xy} = 0,40$ и $r_{xy} = 0,37$ соответственно; $p < 0,05$).

Ассоциации с группой риска прогрессирования заболевания и степенью фиброза

При анализе зависимости офтальмологических проявлений от группы риска прогрессирования заболевания в соответствии с DIPSS отмечено, что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у больных с высоким риском (100 % случаев), что статистически значимо отличалось от показателей групп с промежуточным-2, промежуточным-1 и низким риском ($p < 0,05$). Такая же ситуация наблюдалась в каждой из рассматриваемых когорт пациентов. У больных, получавших терапию гидроксикарбамидом, при низком риске прогрессирования ангиопатия сетчатки наблюдалась в 80 % случаев; при промежуточном-1 — в 71 %; при промежуточном-2 — в 90 %; при высоком — в 100 %. В группе пациентов, получавших руксолитиниб, эти показатели составляли 78; 74; 70 и 100 %, а в когорте с дебютом ПМФ — 71; 75; 100 и 100 % соответственно (рис. 4, а).

Зависимостей между группой риска прогрессирования заболевания и частотой ангиоретинопатии не отмечено ($p > 0,05$). При низком риске ангиоретинопатия встречалась у 24 % пациентов, при промежуточном-1 — у 21 %, при промежуточном-2 — у 23 %, при высоком — у 29 %.

В процессе исследования отмечено, что с увеличением степени фиброза в общей группе больных МФ наблюдалось увеличение встречаемости ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии ($p < 0,05$). При степени фиброза MF-3 ангиопатия сетчатки выявлена в 82 % случаев, ангиоретинопатия — в 31 %. При степени MF-2

эти показатели составляли 76 и 21 %, при MF-1 — 73 и 12 % соответственно (рис. 4, б).

Ассоциации с генетическим статусом

В общей группе 98 больных МФ мутация *JAK2* V617F определялась у 67 (68 %) пациентов; гена *CALR* — у 25 (26 %); *MPL* — у 2 (2 %); у 4 (4 %) пациентов не выявлена ни одна из драйверных мутаций и диагностирован TNS.

В результате анализа отмечено, что в когорте больных с мутацией *JAK2* V617F определялась статистически значимо более высокая частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии по сравнению с группой пациентов без этой мутации (относительно каждого из сравниваемых показателей $p < 0,05$). Ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия в группе *JAK2* V617F-положительных пациентов обнаружены в 82 и 26 % случаев, а у пациентов без данной мутации — в 70 и 15 % соответственно (рис. 5).

Связи наличия мутации *CALR* с рассматриваемыми офтальмологическими проявлениями у пациентов с МФ не установлено ($p > 0,05$): ангиопатия сетчатки в группе больных с мутацией *CALR* встречалась в 78 % случаев, без мутации — в 77 %; ангиоретинопатия — в 22 и 23 % случаев соответственно. В связи с небольшим числом пациентов с мутацией *MPL* провести исследование не удалось. Однако у 1 из 2 пациентов с данной мутацией отмечены проявления ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии. По той же причине не проведен анализ относительно пациентов с TNS. При этом, несмотря на плохой прогноз больных с TNS по данным литературы и собственной практики, глаза 5 рассматриваемых пациентов с таким молекулярным статусом не отличались при офтальмологическом осмотре от общей группы пациентов: ангиопатия сетчатки определена у 3 больных (6 глаз); ангиоретинопатия не выявлена; показатели толщины сетчатки в макулярной зоне, ФАЗ, сосудистой плотности и плотности гемоперфузии по данным ОКТА не отличались от таковых у пациентов общей группы с МФ.

Стандартное цитогенетическое исследование (G-banding) клеток костного мозга проведено у 34 больных. У 22 (65 %) пациентов обнаружен нормальный кариотип, в других случаях отмечались качественные и/или количественные отклонения от нормы. У 4 (12 %) больных выявили аномалии неблагоприятного прогноза: три-сомию 8 — в 2 (6 %) случаях; клон с *der*(20) и субклон с *t*(3;12), *der*(20), *+der*(20) — у 1 (3 %) пациента; 46,XY, *del*(20)(q11.2q13.1)[9]/46,XY,*der*(8),*der*(13)[2]/46XY [19] — у 1 (3 %). Поскольку неблагоприятные по прогнозу кариотипы определены лишь у 4 пациентов, установить корреляции с офтальмологическими проявлениями не представилось возможным. Однако нельзя не отметить, что при офтальмологическом осмотре пациентов этой группы принципиальных различий с общей группой больных МФ не выявлено, при этом у всех 4 пациентов (8 глаз) наблюдали ангиопатию сетчатки.

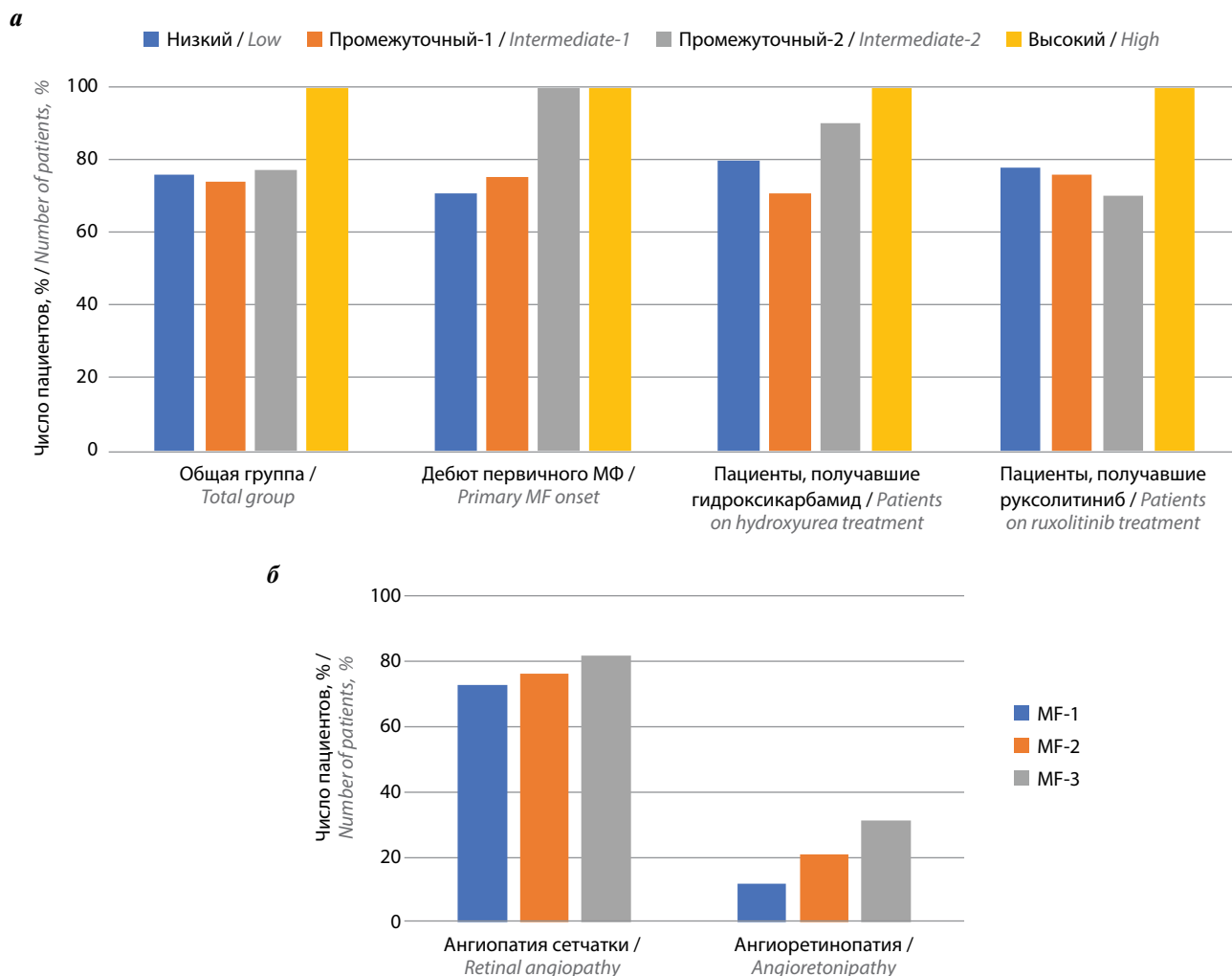


Рис. 4. Частота ангиопатии сетчатки у пациентов с миелофиброзом в зависимости от группы риска согласно Динамической международной шкале оценки прогноза (а) и степени миелофиброза (МФ) (б)

Fig. 4. Frequency of retinal angiopathy in patients with myelofibrosis depending on the Dynamic International Prognostic Scoring System risk group (a) and the degree of myelofibrosis (MF) (b)

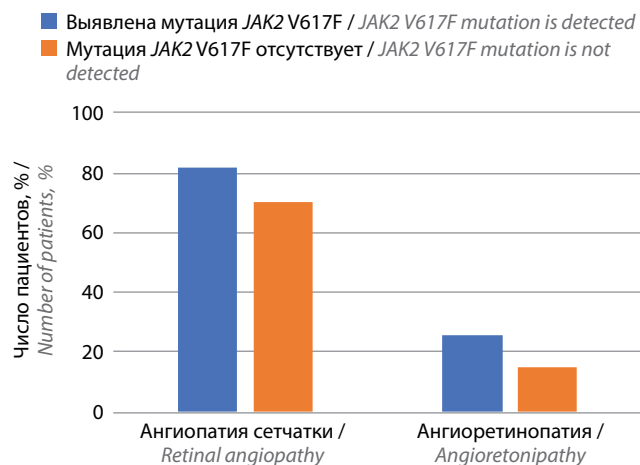


Рис. 5. Частота ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии у пациентов общей группы с миелофиброзом в зависимости от наличия мутации JAK2 V617F

Fig. 5. Frequency of retinal angiopathy and angioretinopathy in patients with myelofibrosis of the total group depending on the presence of the JAK2 V617F mutation

Генетическое исследование методом секвенирования нового поколения выполнено 36 пациентам с первичным и вторичным МФ, получавшим терапию руксолитинибом. Патогенные мутации с доказанным отрицательным клиническим значением определили в 6 генах: *ASXL1*, *MPL*, *KRAS*, *NRAS*, *CALR*, *JAK2*. Мутация *ASXL1* выявлена у 2 (6 %) пациентов обследованной группы; *KRAS* — у 1 (3 %); *NRAS* — у 1 (3 %). Мутации с неопределенным значением определены в 4 генах (*BCOR*, *FLT3*, *RBI*, *RUNX1*); мутации, признанные по данным литературы доброкачественными, — в 35. В связи с тем что патогенные мутации выявлены лишь у 4 пациентов, ассоциировать их с офтальмологическими проявлениями не представилось возможным. Принципиальных отличий состояния глаз больных с патогенными мутациями от пациентов общей группы с МФ не выявлено, при этом все 4 пациента имели офтальмологические проявления: у 1 выявлена ангиопатия конъюнктивы (2 глаза), у всех 4 (8 глаз)

зафиксирована ангиопатия сетчатки, у 1 (2 глаза) отмечалась ангиоретинопатия.

Таким образом, результаты оценки целого ряда факторов (показатели гемограммы, группа риска по DIPSS, степень фиброза костного мозга, цитогенетические и генетические маркеры) с параллельным офтальмологическим обследованием позволили выявить ряд закономерностей, найдены статистически значимые различия офтальмологической картины в зависимости от рассматриваемых показателей. Статистически значимую разницу в частоте встречаемости ангиопатии сетчатки обнаружили между группами пациентов с повышенным или пониженным количеством лейкоцитов и эритроцитов относительно групп больных с нормальными значениями, тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ по сравнению с более высокими показателями ($p < 0,05$). Одновременно отмечено, что в подавляющем большинстве случаев ангиопатия сетчатки встречалась у пациентов с высокой группой риска прогрессирования МФ и степенью фиброза MF-3 (по сравнению с группами пациентов с меньшим риском прогрессирования и степенью фиброза; $p < 0,05$). Также выявлено, что ангиопатия сетчатки статистически значимо чаще встречалась у больных с мутацией *JAK2 V617F*, чем у пациентов без нее ($p < 0,05$). Более частому выявлению ангиоретинопатии способствуют количество

эритроцитов ниже нормы, тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), высокая степень фиброза MF-3 ($p < 0,05$) и наличие мутации *JAK2 V617F* ($p < 0,05$). Обнаружены также статистически значимые корреляции количества тромбоцитов и уровня гемоглобина у пациентов с ПМФ с показателями сосудистой и перфузионной плотности СХК ($p < 0,05$) в общей группе больных МФ, а также уровня гемоглобина с показателями сосудистой плотности и плотности гемоперфузии в ГКСС у пациентов с МФ, принимавших гидроксикарбамид или руксолитиниб ($p < 0,05$).

На основании полученных в поисковой работе данных разработана схема диагностики и мониторинга пациентов с МФ относительно диагностики и ведения глазной патологии (рис. 6).

Обсуждение

Благодаря изучению патогенеза Ph-отрицательных хронических миелопролиферативных новообразований, в том числе ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ на молекулярном уровне, совершенствованию и расширению диагностической базы и появлению таргетных препаратов, направленных на различные молекулярные мишени, произошли существенные изменения в диагностике заболеваний, подходах к терапии, прогнозе и результатах лечения. Несмотря на то что МФ остается тяжелой и пока плохо поддающейся лечению



Рис. 6. Офтальмологическая схема диагностики и ведения больных с первичным, постполицидемическим, посттромбоцитемическим миелофиброзом (МФ). ОКТ — оптическая когерентная томография

Fig. 6. Ophthalmological scheme for diagnosis and management of patients with primary, post-polycythemic, post-thrombocytopenic myelofibrosis (MF). OCT — optical coherence tomography

патологией, благодаря таргетным препаратам удается увеличить показатели общей выживаемости и повысить качество жизни больных [25, 26]. Течение МФ, его лечение у целого ряда пациентов сопровождаются развитием осложнений различной степени тяжести, в том числе ишемических и геморрагических (ишемическая болезнь сердца, головного мозга, инфаркт миокарда и др.), что отражено в многочисленных публикациях. При этом, как ни странно, несмотря на нередкие жалобы пациентов на проблемы с органом зрения, офтальмологические изменения, связанные как непосредственно с МФ, так и с его лечением, изучены мало.

По результатам проведенного офтальмологического обследования, включающего как стандартные, так и специфические инструментальные методы исследования (ОКТ, ОКТА, фоторегистрация глазного дна, фундус-микропериметрия), у пациентов в дебюте ПМФ выявлен ряд изменений глаза, встречаемость которых статистически значимо различалась с группой здоровых доноров (контроль). Наблюдалась статистически значимо более высокая частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования ФАЗ (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей перфузионной и сосудистой плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН, уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи.

Обнаруженные у пациентов с МФ изменения не являются специфичными и встречаются при различных заболеваниях, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, серповидноклеточная анемия и др. Вследствие этого наличие у больных указанных заболеваний в стадии суб- и декомпенсации для данного исследования было критерием исключения.

Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами зарубежных исследований, в которых сообщается, что у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, в том числе хроническими миелопролиферативными, наблюдаются ангиопатия сетчатки и ангиоретинопатия, что чаще всего связано с изменением реологических свойств крови [15, 27–31]. Патогенез данных изменений остается неоднозначным. По данным литературы, анемия в сочетании со снижением количества тромбоцитов приводит к локальной гипоксии тканей с последующим расширением сосудов, локальным нарушениям гемодинамики, повреждению сосудистой стенки и развитию локальных тромбозов, кровоизлияний, зон с обеднением кровотока и гипоперфузии. Также известно, что у больных с хроническими миелопролиферативными новообразованиями имеется взаимосвязь лейкоцитоза и развития тромбозов, активированные лейкоциты и тромбоциты образуют протромботические микроагрегаты, выделяют протеолитические ферменты и активные формы кислорода, что является

причиной повреждения эндотелиальных клеток сосудов и запуска каскада свертывания [30, 32–35]. Можно предположить, что такие механизмы нарушения кровообращения в сосудах сетчатки, хориоидеи и ДЗН имеют место у пациентов с офтальмологическими проявлениями. Данное предположение подтверждается результатами настоящей работы. Отмечены структурные (ремоделирование ФАЗ, снижение сосудистой и перфузионной плотности по данным ОКТ) и функциональные (снижение светочувствительности сетчатки) офтальмологические изменения у больных при диагностике ПМФ, что не отмечали в контрольной группе.

Офтальмологические показатели (периметр и индекс окружности ФАЗ, сосудистая и перфузионная плотность сетчатки, хориоидеи и ДЗН) пациентов с МФ, получавших терапию гидроксикарбамидом или руксолитинибом, оказались ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Однако установлено, что при терапии руксолитинибом в сравнении с гидроксикарбамидом наблюдались статистически значимо лучшие показатели: меньше периметр ФАЗ, выше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН.

В настоящем исследовании характеристики ФАЗ, сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и ДЗН у пациентов с МФ были изучены впервые с помощью неинвазивного метода (ОКТА), выявлена положительная динамика офтальмологических показателей на фоне длительной таргетной терапии руксолитинибом, а данные микропериметрии функционально подтвердили такое улучшение.

Полученные результаты соответствуют данным зарубежных исследований, в которых сообщается, что у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, в том числе миелопролиферативными, офтальмологические изменения на фоне лечения и нормализации показателей крови уменьшались или полностью исчезали [15, 27–31], однако публикации о положительном значении таргетной терапии отсутствуют.

По данным литературы, у пациентов с различными заболеваниями, в том числе гематологическими (сахарный диабет, серповидноклеточная анемия, хронический миелолейкоз и др.), наблюдаются ишемия, нарушение кровоснабжения различных областей сетчатки с образованием зон с гипоперфузией, что подтверждалось проведением флуоресцентной ангиографии. Ее данные согласовались с результатами, полученными с помощью ОКТА (оценивались ПКСС и ГКСС). Выдвигалось предположение, что при нормализации количества лейкоцитов возможны положительные динамические изменения в показателях сосудистой и перфузионной плотности сетчатки [36, 37]. Вероятнее всего, улучшение офтальмологических показателей у пациентов с МФ в процессе таргетной терапии тоже связано со стабилизацией гематологических параметров, а также улучшением микрососудистого состояния глаза.

Также в настоящем исследовании показано, что у больных МФ имеется статистически значимая связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $<3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина $<100 \text{ г/л}$, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации *JAK2 V617F*; а также увеличения частоты ангиопатии с количеством лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ и $>9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $>5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, высокой степенью риска по DIPSS. У больных в дебюте ПМФ статистически значимо коррелируют показатели сосудистой и перфузионной плотности СХК с уровнями тромбоцитов и гемоглобина.

Полученные результаты соответствуют данным ряда публикаций о зависимости между тяжестью анемии, количеством тромбоцитов, уровнем гематокрита и офтальмологическими проявлениями. В данной работе впервые показана отрицательная ассоциация количества лейкоцитов, эритроцитов, группы риска МФ по DIPSS, степени фиброза костного мозга, наличия мутации *JAK2 V617F* с офтальмологическими проявлениями. Также обнаружено влияние количества тромбоцитов и эритроцитов на показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки и хориоидеи по данным ОКТА. Как отмечалось выше, реологические свойства крови, возможно, являются причиной нарушения гемодинамики и развития офтальмологических проявлений. Отмечена связь состояния органа зрения с группой риска по DIPSS и степенью фиброза костного мозга. Расчет группы риска прогрессирования заболевания включает целый ряд факторов, таких как возраст, показатели гемограммы и целый ряд других параметров; некоторые из них, вероятно, отражаются на состоянии органа зрения. Степень фиброза костного мозга влияет на прогноз МФ, показатели гемограммы и, вероятнее всего, вследствие этого на орган зрения.

Исследование периферической крови на наличие мутации *JAK2 V617F* входит в диагностический поиск МФ, ее наличие расценивается как один из больших

критериев диагноза, в шкалах прогноза тромботических осложнений IPSET-thrombosis (International Prognostic Score of thrombosis — essential thrombocythemia, Международная прогностическая шкала оценки риска тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии) и прогностических системах MIPSS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, Мутационная международная прогностическая шкала) и GIPSS (Genetically Inspired Prognostic Scoring System, Генетически обоснованная прогностическая система оценки) при ПМФ [32, 38–42]. В настоящей работе обнаружены статистически значимые отрицательные ассоциации наличия у пациентов с МФ мутации *JAK2 V617F* с развитием ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии. Полученные результаты соответствуют данным публикаций о том, что мутация *JAK2 V617F* приводит к повышенному риску тромботических осложнений [43–45].

Заключение

Проведенный поиск офтальмологических проявлений при МФ на этапе диагностики и в процессе терапии на большой когорте пациентов во многом является новаторским и требует дальнейших исследований как относительно МФ, так и других миелоидных опухолей: истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, редких форм миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома. Сегодня расширяется спектр таргетных препаратов с различающимся механизмом действия для лечения этих заболеваний, и дальнейшее исследование состояния органа зрения при их применении представляет интерес. Ограниченное число выявленных неблагоприятных дополнительных генетических нарушений в рассматриваемой группе пациентов не позволило оценить их влияние на состояние органа зрения, однако продолжение работы с привлечением большего числа больных крайне перспективно.

Несомненно, приведенные результаты подтверждают необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных с МФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoury J.D., Solary E., Abal O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
2. 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;140:1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
3. Marneth A.E., Mullally A. The molecular genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(2):a034876. DOI: 10.1101/cshperspect.a034876
4. Morsia E., Torre E., Poloni A. et al. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: from molecular landscape to therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4573. DOI: 10.3390/ijms23094573
5. Greenfield G., McMullin M.F., Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z
6. Al-Ghamdi Y.A., Lake J., Bagg A. et al. Triple-negative primary myelofibrosis: a Bone Marrow Pathology Group study. *Mod Pathol* 2023;36(3):100016. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100016
7. Luque Paz D., Kralovics R., Skoda R.C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2023;141(16):1909–21. DOI: 10.1182/blood.2022017578
8. Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential

- thrombocytopenia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124(16):2507–615. DOI: 10.1182/blood-2014-05-579136
9. Tharakan S., Mascarenhas J., Tremblay D. Understanding triple negative myeloproliferative neoplasms: pathogenesis, clinical features, and management. *Leuk Lymphoma* 2024;65(2):158–67. DOI: 10.1080/10428194.2023.2277674
 10. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология* 2024;17(3):291–334. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2024). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;17(3):291–334. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
 11. Yuen H.K.L., Mahesh L., Tse R.K.K. et al. Orbital sclerosing extramedullary hematopoietic tumor. *Arch Ophthalmol* 2005;123:689–91. DOI: 10.1001/archoph.123.5.689
 12. Lin A.L., Burnham J.M., Pang V. et al. Ocular manifestations of primary myelofibrosis. *Retin Cases Brief Rep* 2016;10(4):364–7. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000264
 13. Billot S., Kouroupi E.G., Le Guilloux J. et al. Neurological disorders in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2011;96:1866–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.050005
 14. Liisborg C., Hasselbalch H.C., Sørensen T.L. Ocular manifestations in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):573. DOI: 10.3390/cancers12030573
 15. Yang H.S., Joe S.G., Kim J.G. et al. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythemia vera patients with transient ocular blindness: a preliminary study with fluorescein angiography. *Br J Haematol* 2013;161:745–7. DOI: 10.1111/bjh.12290
 16. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. *Blood Cancer J* 2018;8(2):15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
 17. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092–7. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083501
 18. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C. et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21(9):1960–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2404810
 19. Kristinsson S.Y., Landgren O., Samuelsson J. et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95(7):1216–20. DOI: 10.3324/haematol.2009.020412
 20. Barbui T., Carobbio A., Finazzi G. et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011;96(2):315–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.031070
 21. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):262–98. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
 22. Abe M., Suzuki K., Inagaki O. et al. A novel MPL point mutation resulting in thrombopoietin-independent activation. *Leukemia* 2002;16(8):1500–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402554
 23. 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
 24. 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
 25. Pemmaraju N., Bose P., Rampal R. et al. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1063–81. DOI: 10.1080/10428194.2023.2196593
 26. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. *Онкогематология* 2024;19(3):16–33. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33
Vinogradova O.Yu., Pankraskina M.M., Neverova A.L. et al. Clinical and hematological factors predicting the effectiveness of ruxolitinib in primary and secondary myelofibrosis. Results of a prospective single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):16–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-16-33
 27. Coleman D.J., Silverman R.H., Rondeau M.J. et al. Age-related macular degeneration: choroidal ischaemia? *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1020–3. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303143
 28. Haskes C., Gagnon K. Retinal manifestations of idiopathic myelofibrosis, a hematologic disorder. *J Am Optom Assoc* 1998;69(5):319–28.
 29. Pekel G., Doğu M.H., Sarı H.I. et al. Retinal vessel caliber, choroidal thickness and ocular pulse amplitude measurements in essential thrombocythemia. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016;23(1):84–8. DOI: 10.4103/0974-9233.171827
 30. Pekel G., Doğu M.H., Keskin A. et al. Subfoveal choroidal thickness is associated with blood hematocrit level. *Ophthalmologica* 2015;234(1):55–9. DOI: 10.1159/000433449
 31. Vicini G., Nicolosi C., Malandrino D. et al. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(5):NP116–21. DOI: 10.1177/1120672120930679
 32. Buxhofer-Ausch V., Steurer M., Sormann S. et al. Impact of white blood cells on thrombotic risk in patients with optimized platelet count in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2018;101(2):131–5. DOI: 10.1111/ejh.13070
 33. Carobbio A., Ferrari A., Masciulli A. et al. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3(11):1729–37. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000211
 34. Parasuraman S., Yu J., Paranagama D. et al. Elevated white blood cell levels and thrombotic events in patients with polycythemia vera: a real-world analysis of veterans health administration data. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(2):63–9. DOI: 10.1016/j.clml.2019.11.010
 35. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-neutrophil crosstalk in atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2019;119(8):1274–82. DOI: 10.1055/s-0039-1692983
 36. Liu T.Y.A., Smith B.D., Mackey K. et al. Retinal vascular changes on optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography in patients with chronic leukemia. *J VitreoRetin Dis* 2019;3(6):420–7. DOI: 10.1177/2474126419865819

37. Silva P.S., Cavallerano J.D., Sun J.K. et al. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 2013;120(12):2587–95. DOI: 10.1016/j.optha.2013.05.004
38. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27(9):1861–9. DOI: 10.1038/leu.2013.119
39. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood* 2014;124(21):405. DOI: 10.1182/blood.V124.21.405.405
40. Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Кобзев Ю.Н. и др. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. *Онкогематология* 2023;18(4):115–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134
41. Vinogradova O.Yu., Shikhbabaeva D.I., Kobzev Yu.N. et al. Molecular markers as possible efficacy predictors of targeted therapy for myelofibrosis: single-center study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):115–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-4-115-134
41. Mancuso S., Accurso V., Santoro M. et al. The essential thrombocythemia, thrombotic risk stratification, and cardiovascular risk factors. *Adv Hematol* 2020;2020:9124821. DOI: 10.1155/2020/9124821
42. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. et al. Dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;116(15):2857–8. DOI: 10.1182/blood-2010-06-293415
43. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol* 2009;84(2):102–8. DOI: 10.1002/ajh.21338
44. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules [published correction appears in *Exp Hematol* 2007;35(9):1476]. *Exp Hematol* 2007;35(5):702–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.053
45. Hauschner H., Bokstad Horev M., Misgav M. et al. Platelets from Calreticulin mutated essential thrombocythemia patients are less reactive than JAK2 V617F mutated platelets. *Am J Hematol* 2020;95(4):379–86. DOI: 10.1002/ajh.25713

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
Л.Б. Егорян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Д.И. Шихбабаева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
А.Л. Неверова: анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
М.М. Панкрашкина: анализ и интерпретация данных;
Л.К. Мошетьова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
L.B. Egoryan: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
D.I. Shikhbabaeva: data collection and processing, data analysis and interpretation;
A.L. Neverova: data analysis and interpretation, article writing;
M.M. Pankrashkina: data analysis and interpretation;
L.K. Moshetova: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
Л.Б. Егорян / L.B. Egoryan: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Л.К. Мошетьова / L.K. Moshetova: <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова, Д.И. Шихбабаева, М.М. Панкрашкина: 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

O.Yu. Vinogradova, D.I. Shikhbabaeva, M.M. Pankrashkina: lecture fees, participation in clinical trials of Novartis Pharma LLC;
A.L. Neverova: lecture fees from Novartis Pharma LLC.
The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. This study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике 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 biomedical ethics committee of Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.12.2024. Принята к публикации: 31.01.2025. Опубликована онлайн: 19.02.2025.

Article submitted: 16.12.2024. Accepted for publication: 31.01.2025. Published online: 19.02.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

Как снизить риск первичного неприживления при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом?

Д. К. Жоголев, С. Н. Бондаренко, А. Г. Смирнова, Ю. Ю. Власова, Д. А. Чернышова, И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Дмитрий Константинович Жоголев dr.zhogolev@gmail.com

Введение. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) является важной альтернативой для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), не имеющих HLA-совместимого донора. Однако высокая частота первичного неприживления трансплантата остается актуальной проблемой. Оптимизация трансплантационных стратегий, включая выбор источника трансплантата и модификацию режимов кондиционирования (РК), может улучшить исходы гапло-ТГСК.

Цель исследования – оценить результаты гапло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ремиссии с акцентом на частоте приживления трансплантата и факторах, влияющих на него.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с ОМЛ в 1-й ремиссии, перенесшие гапло-ТГСК в период с 2015 по 2024 г. Приживление трансплантата определяли по достижению абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней и оценивали с использованием функции кумулятивной частоты с летальным исходом в качестве конкурирующего события.

Результаты. Частота приживления трансплантата составила 80,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 69,5–88,3) с медианой 20 (15–31) дней. Более высокая вероятность приживления ассоциировалась с использованием стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата (отношение рисков (ОР) 2,62; 95 % ДИ 1,5–4,58; $p < 0,001$), миелоаблативным кондиционированием (ОР 2,29; 95 % ДИ 1,17–4,45; $p = 0,015$), увеличением клеточности трансплантата (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,05–1,31; $p = 0,004$), биологической терапией перед аллогенной ТГСК (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,33–3,91; $p = 0,003$) и включением бендамустина в РК (ОР 2,32; 95 % ДИ 1,33–4,03; $p = 0,003$). Миелоаблативное кондиционирование, бендамустин в РК и стволовые клетки периферической крови также снижали время до приживления трансплантата ($p = 0,017$; $p = 0,033$; $p = 0,016$ соответственно). При повышении уровня CD34⁺-клеток в трансплантате скорость приживления увеличивалась ($R = -0,34$; $p = 0,009$). Частота приживления после повторной трансплантации составила 55,6 % (95 % ДИ 16,9–82,3).

Заключение. Гапло-ТГСК остается важным методом терапии ОМЛ в 1-й ремиссии, однако ее эффективность ограничена риском первичного неприживления трансплантата. Использование стволовых клеток периферической крови, миелоаблативных РК и модифицированных схем с добавлением бендамустина повышает вероятность приживления. Дополнительный интерес представляет выявленный положительный эффект предшествующей биологической терапии на основе венетоклакса. Повторная трансплантация, несмотря на высокий риск трансплантационной летальности, является оптимальной стратегией при первичном неприживлении.

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз, приживление трансплантата

Для цитирования: Жоголев Д. К., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г. и др. Как снизить риск первичного неприживления при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом? Онкогематология 2025;20(1):114–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

How to reduce the risk of primary engraftment failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia?

D. K. Zhogolev, S. N. Bondarenko, A. G. Smirnova, Yu. Yu. Vlasova, D. A. Chernyshova, I. S. Moiseev, A. D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Dmitrii Konstantinovich Zhogolev dr.zhogolev@gmail.com

Background. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) represents an important alternative for patients with acute myeloid leukemia (AML) who lack an HLA-matched donor. However, the high incidence of primary graft failure remains a significant challenge. Optimizing transplantation strategies, including the selection of the graft source and modification of conditioning regimens, may improve haplo-HSCT outcomes.

Aim. To evaluate the results of haplo-HSCT in AML patients in first remission, focusing on engraftment rates and the factors influencing them.

Materials and methods. Seventy-three AML patients in first remission who underwent haplo-HSCT between 2015 and 2024 were included in the study. Engraftment was defined as achieving an absolute neutrophil count of $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and a leukocyte count of $\geq 1 \times 10^9/L$ for three consecutive days and was assessed using cumulative incidence functions with death as a competing event.

Results. The engraftment rate was 80.8 % (95 % confidence interval (CI) 69.5–88.3) with a median time of 20 (15–31) days. A higher probability of engraftment was associated with the use of peripheral blood stem cells as the graft source (hazard ratio (HR) 2.62; 95 % CI 1.5–4.58; $p < 0.001$), myeloablative conditioning (HR 2.29; 95 % CI 1.17–4.45; $p = 0.015$), a higher CD34⁺ cell count in the graft (HR 1.17; 95 % CI 1.05–1.31; $p = 0.004$), pre-transplant biological therapy (HR 2.28; 95 % CI 1.33–3.91; $p = 0.003$), and the inclusion of bendamustine in the conditioning regimen (HR 2.32; 95 % CI 1.33–4.03; $p = 0.003$). Moreover, the use of peripheral blood stem cells, myeloablative conditioning, and bendamustine significantly reduced the time to engraftment ($p = 0.016$; $p = 0.017$; and $p = 0.033$, respectively). An increased level of CD34⁺ cells in the graft correlated with faster engraftment ($R = -0.34$; $p = 0.009$). The engraftment rate after a second transplantation was 55.6 % (95 % CI 16.9–82.3).

Conclusion. Haplo-HSCT remains an important therapeutic option for AML patients in first remission, although its efficacy is limited by the risk of primary graft failure. The use of peripheral blood stem cells, myeloablative conditioning regimens, and modified protocols incorporating bendamustine enhances the probability of engraftment. Of additional interest is the observed positive effect of preceding venetoclax-based biological therapy. Despite the high risk of transplant-related mortality, a second transplantation appears to be an optimal strategy in cases of primary graft failure.

Keywords: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, engraftment

For citation: Zhogolev D.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. How to reduce the risk of primary engraftment failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):114–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) неизменно сохраняет лидерство среди показаний для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1, 2]. При этом актуальной проблемой остается ограниченная доступность HLA-совместимого донора у значительной части пациентов: вероятность наличия совместимого сиблинга в среднем составляет 30 % [3], а успешный поиск совместимого неродственного донора возможен, по разным данным, в 16–75 % случаев и напрямую зависит от этнической принадлежности пациента и мощностей доступных регистров. Также поиск неродственного донора может быть затруднен существенными временными затратами на подбор и активацию [4–6]. В связи с этим использование HLA-гаплоидентичного донора, доступного у абсолютного большинства пациентов, является важной альтернативой при принятии решения о выполнении алло-ТГСК.

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) исторически сопровождалась высоким риском тяжелых иммунных осложнений и трансплантационной летальности [7–9]. Однако внедрение в практику режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на ос-

нове посттрансплантационного циклофосфида позволило существенно снизить данные риски и расширить возможность применения гаплоидентичного донора [10–11].

В то же время остается значительный потенциал для совершенствования технологии гапло-ТГСК. Так, процент первичного неприживания трансплантата в данной когорте пациентов остается заметно выше по сравнению с трансплантациями от HLA-совместимых доноров [12]. Единственная возможная тактика «спасения» в таких случаях — незамедлительная повторная ТГСК, долгосрочная выживаемость после которой не превышает 30 % [13].

Вопросы оптимизации гапло-ТГСК для улучшения приживания трансплантата включают использование стволовых клеток периферической крови (СКПК) в качестве источника трансплантата, а также интенсификации и модификации режимов кондиционирования (РК) с использованием тиотепы или бендамустина за счет более глубокой деплеции лимфоцитов реципиента [14–18]. Также важную роль играют определение донор-специфических антител и десенсибилизация пациентов с аллоиммунизацией — практика, являющаяся в настоящий момент стандартом при выполнении гаплоидентичных трансплантаций [19, 20].

Отсутствие антител при этом не гарантирует отсутствия риска первичного непрививления [21].

Цель исследования — проанализировать исходы гапло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ремиссии с особым акцентом на частоте и факторах, влияющих на приживление трансплантата.

Материалы и методы

В ретро- и проспективное исследование включены все последовательные пациенты старше 18 лет с ОМЛ в 1-й ремиссии, получившие алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Гаплоидентичных доноров определяли как родственников 1-й степени родства, имеющих 1 общий HLA-гаплотип и 1–5 несовпадений по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 на несовместимом гаплотипе.

Большинство пациентов получали РК на основе комбинации бусульфана с флударабином. Миелоаблативная доза бусульфана составляла 14 мг/кг. Включение бендамустина в РК подразумевало его двукратное введение в дозе 130 мг/м²/сут на –7-й и –6-й дни перед гапло-ТГСК. Всем пациентам проводили режимы профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосамида, который вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг/сут на 3-й и 4-й дни после трансплантации. Наличие антидонорских анти-HLA-антител >2000 MFI было критерием исключения из анализа.

Отсчет времени для всех конечных точек исследования начинали с дня проведения алло-ТГСК. Приживление трансплантата определяли по достижению абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней. Трехлетнюю общую, безрецидивную и выживаемость без рецидива и РТПХ проанализировали с использованием метода Каплана–Майера. Приживление трансплантата, частоту рецидивов, безрецидивную летальность, острую и хроническую РТПХ оценивали с использованием функций кумулятивной частоты для конкурирующих событий. Пациентов считали подвергнутыми цензурированию на момент их последнего наблюдения. Факторы, влияющие на кумулятивную частоту приживления, оценивали с помощью однофакторного анализа Файна–Грея. Для оценки влияния факторов на скорость приживления трансплантата использовали боксовые диаграммы с последующим сравнением групп с применением теста Вилкоксона, а взаимосвязь между количеством CD34⁺-клеток в трансплантате и скоростью приживления определяли с помощью диаграммы рассеяния и расчета коэффициента корреляции Спирмена. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения R версии 4.2.2.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включены 73 пациента с ОМЛ в 1-й ремиссии, которым выполнялась гапло-ТГСК

в период с 2015 по 2024 г. Медиана возраста составила 37 (18–75) лет. У значительной части пациентов выявлены факторы неблагоприятного прогноза: вторичный ОМЛ (28,8 %), наличие минимальной остаточной болезни на момент трансплантации (43,8 %), неблагоприятный цитогенетический риск (23,3 %).

Медиана времени от установления диагноза до выполнения алло-ТГСК составила 8,3 (3,5–32,3) мес, от достижения ремиссии до алло-ТГСК – 6,4 (1,5–29,6) мес. Последним курсом перед трансплантацией 89 % пациентов получили интенсивную химиотерапию согласно протоколам лечения ОМЛ; 11 % – биологическую терапию комбинацией венетоклакса с гипометилирующим агентом. В большинстве случаев (80,8 %) применялся РК со сниженной интенсивностью. В качестве источника трансплантата использовались СКПК в 67,1 % случаев и костный мозг – в 32,9 %. У 26 % пациентов использовали РК с включением бендамустина. Медиана клеточности трансплантата составила $5,8 \times 10^6$ CD34⁺/кг (диапазон 1,0–9,3). Все пациенты получали профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосамида: 83,6 % – в комбинации с ингибитором кальциневрина и микофенолата мофетилом, 16,4 % – с руксолитинибом. Подробная характеристика исследуемой когорты приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты

Table 1. Characteristics of the studied cohort

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	37 (18–75)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
женский female	37 (50,7)
мужской male	36 (49,3)
Медиана времени от постановки диагноза до выполнения ТГСК (диапазон), мес Median time from diagnosis to HSCT (range), months	8,3 (3,5–32,2)
Медиана времени от ремиссии до выполнения ТГСК (диапазон), мес Median time from remission to HSCT (range), months	6,4 (1,5–29,6)
Цитогенетический риск, n (%): Cytogenetic risk, n (%):	
благоприятный favorable	3 (4,1)
промежуточный intermediate	53 (72,6)
неблагоприятный adverse	17 (23,3)
Вторичный острый миелоидный лейкоз, n (%): Secondary acute myeloid leukemia, n (%):	
нет no	52 (71,2)
да yes	21 (28,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Последний курс терапии перед ТГСК, <i>n</i> (%): Last therapy before HSCT, <i>n</i> (%):	
химиотерапия chemotherapy	65 (89)
биологическая терапия biological therapy	8 (11)
МОБ-статус перед ТГСК, <i>n</i> (%): MRD status at HSCT, <i>n</i> (%):	
отрицательный negative	34 (46,6)
положительный positive	32 (43,8)
не определялся not assessed	7 (9,6)
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%): Conditioning regimen, <i>n</i> (%):	
миелоаблативный myeloablative	14 (19,2)
со сниженной интенсивностью reduced-intensity	59 (80,8)
Бендамустин в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%): Bendamustine in conditioning regimen, <i>n</i> (%):	
нет no	54 (74)
да yes	19 (26)
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%): GVHD prophylaxis, <i>n</i> (%):	
ПТЦф + ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил PTCy + calcineurin inhibitor + mycophenolate mofetil	61 (83,6)
ПТЦф + руколитиниб PTCy + ruxolitinib	12 (16,4)
Источник трансплантата, <i>n</i> (%): Graft source, <i>n</i> (%):	
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	49 (67,1)
костный мозг bone marrow	24 (32,9)
Медиана клеточности трансплантата (диапазон), CD34 ⁺ -клетки, ×10 ⁶ /кг Median graft cellularity (range), CD34 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	5,8 (1,0–9,3)

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ – минимальная остаточная болезнь; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ПТЦф – посттрансплантационный циклофосфамид.
Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; MRD – minimal residual disease; GVHD – graft versus host disease; PTCy – post-transplant cyclophosphamide.

Исходы гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Медиана наблюдения за пациентами составила 33,5 (9,1–89,2) мес. Трехлетняя общая выживаемость

составила 65,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,2–78,7); безрецидивная – 59,5 % (95 % ДИ 48,8–72,6); без рецидива и РТПХ – 47,7 % (95 % ДИ 37,2–61,1). Медиана приживления трансплантата составила 20 (15–31) дней. Кумулятивная частота приживления трансплантата составила 80,8 % (95 % ДИ 69,5–88,3), что транслировалось в высокую частоту безрецидивной летальности – 18 % (95 % ДИ 10–28) (рис. 1), при этом частота рецидивов составила 23 % (95 % ДИ 13–33). Кумулятивная частота острой РТПХ I–IV степени составила 38,4 % (95 % ДИ 27,2–49,4); II–IV степени – 17,8 % (95 % ДИ 10–27,4); III–IV степени – 2,7 % (95 % ДИ 0,5–8,6). Частота хронической РТПХ составила 40 % (95 % ДИ 28–51), при этом хроническая РТПХ средней и тяжелой степени диагностирована у 24 % пациентов (95 % ДИ 15–34).

Факторы, влияющие на приживление трансплантата

При анализе факторов, влияющих на приживление трансплантата, установлено, что более высокая вероятность приживления ассоциировалась с использованием СКПК в качестве источника трансплантата (отношение рисков (ОР) 2,62; 95 % ДИ 1,5–4,58; $p < 0,001$), применением миелоаблативного РК (ОР 2,29; 95 % ДИ 1,17–4,45; $p = 0,015$), увеличением дозы CD34⁺-клеток (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,05–1,31; $p = 0,004$), проведением биологической терапии в качестве последнего курса перед алло-ТГСК по сравнению с химиотерапией (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,33–3,91; $p = 0,003$), а также включением бендамустина в РК (ОР 2,32; 95 % ДИ 1,33–4,03; $p = 0,003$). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Также у пациентов, получавших миелоаблативное кондиционирование, бендамустин в составе РК или СКПК в качестве источника трансплантата, отмечено более быстрое приживление трансплантата ($p = 0,017$; $p = 0,033$; $p = 0,016$ соответственно) (рис. 2, а–в). Кроме того, отмечена обратная корреляция клеточности трансплантата с временем приживления: при повышении числа CD34⁺-клеток в трансплантате скорость приживления увеличивалась ($R = -0,34$; $p = 0,009$) (рис. 2, г).

Стратегии при первичном неприживлении

Повторная гапло-ТГСК выполнена 9 пациентам в связи с первичным неприживлением. В 8 случаях донор оставался тем же, в 1 – заменен. В 5 случаях источник трансплантата изменен с костного мозга на СКПК, в 4 случаях повторно использованы СКПК. Кумулятивная частота приживления после повторной гапло-ТГСК составила 55,6 % (95 % ДИ 16,9–82,3), 3-летняя общая выживаемость – 44,4 % (95 % ДИ 21,4–92,3).

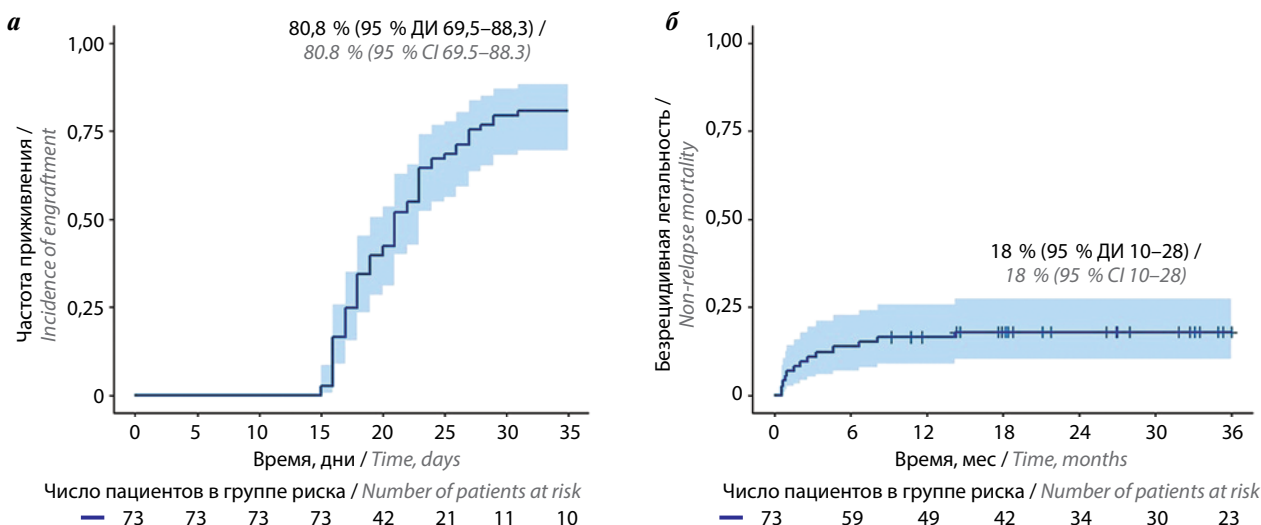


Рис. 1. Кумулятивная частота приживления трансплантата (а) и безрецидивной летальности (б). ДИ — доверительный интервал
Fig. 1. Cumulative incidence of engraftment (a) and non-relapse mortality (b). CI — confidence interval

Таблица 2. Результаты анализа факторов, влияющих на кумулятивную частоту приживления трансплантата

Table 2. Analysis of factors affecting the cumulative incidence of engraftment

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
Возраст Age	1	0,98–1,01	0,91
Вторичный ОМЛ Secondary AML	0,76	0,44–1,29	0,31
Биологическая терапия перед ТГСК Biological therapy before HSCT	2,28	1,33–3,91	0,003
МОБ ⁺ MRD ⁺	1,12	0,68–1,85	0,66
Неблагоприятный цитогенетический риск Adverse cytogenetic risk	1,46	0,75–2,81	0,26
Миелоаблативный режим кондиционирования Myeloablative conditioning regimen	2,29	1,17–4,45	0,015
Бендамустин в режиме кондиционирования Bendamustine in conditioning regimen	2,32	1,33–4,03	0,003
СКПК PBSC	2,62	1,5–4,58	<0,001
Количество CD34 ⁺ -клеток CD34 ⁺ cells count	1,17	1,05–1,31	0,004

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; СКПК — стволовые клетки периферической крови. Жирным выделены значения $p < 0,05$.

Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval; AML — acute myeloid leukemia HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; MRD — minimal residual disease; PBSC — peripheral blood stem cells. p -values $< 0,05$ are highlighted in bold.

Обсуждение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора, как правило, выполняется пациентам с ОМЛ, для которых показания к трансплантации не вызывают сомнений ввиду неблагоприятного прогноза основного заболевания. В связи с этим когорта пациентов, перенесших гапло-ТГСК, изначально характеризуется высоким

риском рецидива и общей неблагоприятной прогностической значимостью [12].

Одной из ключевых проблем гапло-ТГСК, подчеркнутых в настоящем исследовании, является высокая частота первичного неприживления трансплантата, что напрямую влияет на увеличение безрецидивной летальности и снижение общей выживаемости. С учетом важности полноценного восстановления донор-

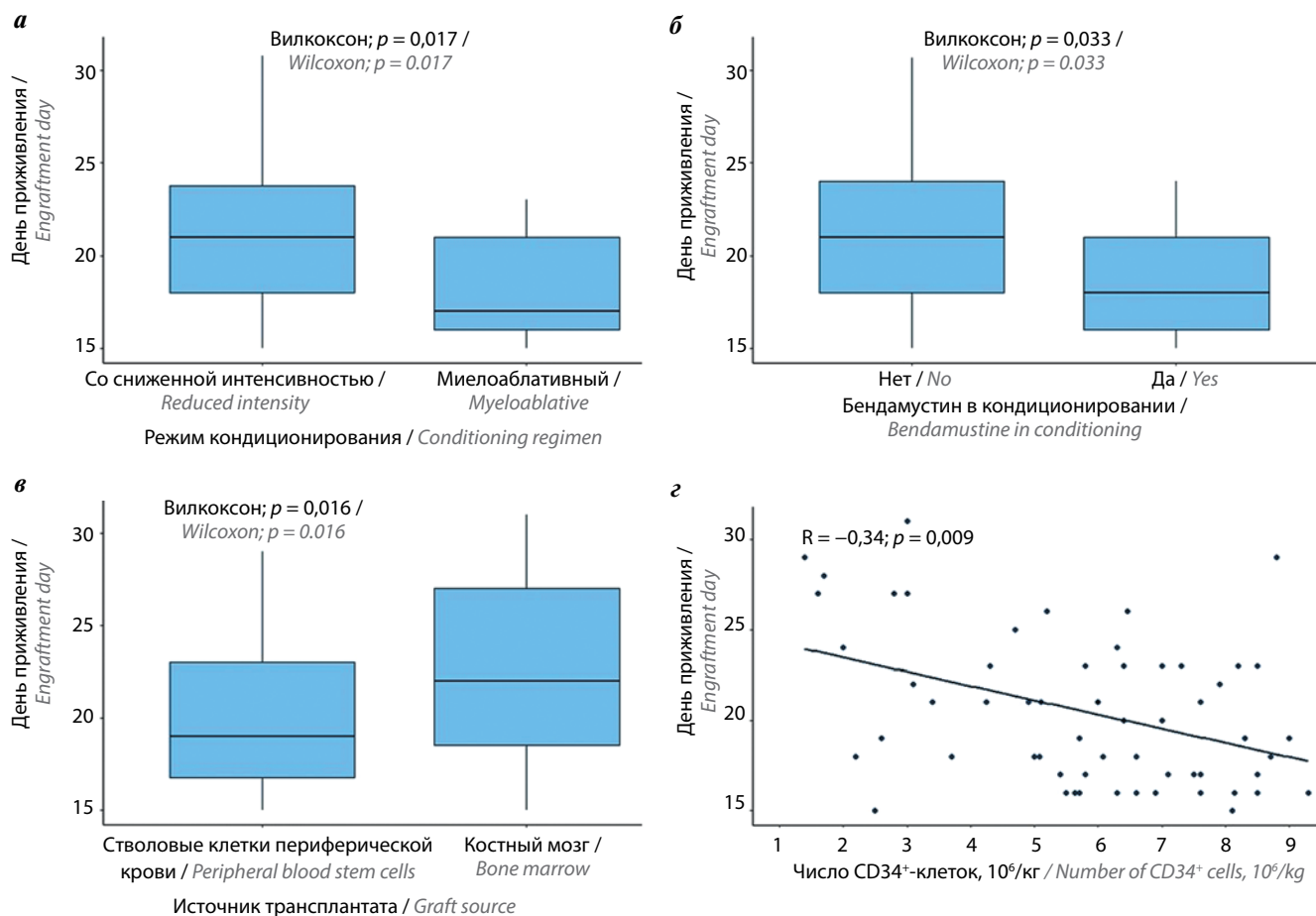


Рис. 2. Время до приживления трансплантата в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (а), включения бендамустина в режим кондиционирования (б), источника трансплантата (в) и количества CD34⁺-клеток (г)
Fig. 2. Time to engraftment depending on the intensity of the conditioning regimen (a), the inclusion of bendamustine in the conditioning regimen (б), the graft source (в), and the CD34⁺ cells count (г)

ского кроветворения крайне необходимы разработка и исследование подходов, направленных на увеличение частоты приживления.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что использование СКПК в качестве источника трансплантата, а также миелоаблативных РК ассоциировано с лучшими показателями приживления трансплантата, что соотносится с опубликованными данными литературы [14–16].

Дополнительный интерес представляет экспериментальный метод, предполагающий включение бендамустина в РК. В настоящем исследовании применение данной стратегии ассоциировалось с повышением вероятности приживления трансплантата, что соотносится с результатами исследования, проведенного на большей когорте пациентов с острыми лейкозами после гапло-ТГСК [18].

Примечательно, что вероятность приживления трансплантата оказалась выше у пациентов, получавших биологическую терапию на основе венетоклакса в качестве последнего курса перед трансплантацией, по сравнению с пациентами, получавшими стандартные химиотерапевтические протоколы. Данный эффект может быть обусловлен как меньшим повреждением

гемопоэтических ниш, так и действием венетоклакса в качестве анти-В-клеточной терапии, модулирующей Т-клеточный компартмент, участвующий в отторжении, что требует дополнительного изучения [22, 23]. В настоящий момент разрабатываются стратегии включения венетоклакса, в том числе в РК [24].

Первичное неприживление трансплантата остается крайне неблагоприятным прогностическим фактором, однако современные трансплантационные технологии, усовершенствованные схемы инфекционного контроля и сопроводительной терапии позволяют предпринимать попытки повторной трансплантации и добиваться успешного восстановления донорского кроветворения у значительной части пациентов [13].

Основным ограничением настоящего исследования является относительно небольшой размер выборки, что не позволяет провести полноценный многофакторный анализ влияния отдельных факторов на вероятность приживления трансплантата и отдаленные исходы. Расширение когорты пациентов в дальнейших исследованиях позволит уточнить полученные результаты и разработать более точные прогностические модели и стратегии предотвращения потери трансплантата при гапло-ТГСК.

Заключение

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается терапевтической опцией для пациентов с ОМЛ в 1-й ремиссии, не имеющих полностью совместимого донора, однако ее эффективность во многом определяется риском первичного неприживания трансплантата. Показано, что использование СКПК, миелоаблативного кондиционирования и включение бендамустина в РК ассоциировались с более высокой вероятностью приживания. Дополни-

тельный интерес представляет выявленный положительный эффект предшествующей биологической терапии на основе венетоклакса. Несмотря на высокий риск трансплантационной летальности, повторная трансплантация остается возможным терапевтическим подходом, позволяющим достичь приживания у части пациентов. Необходимы дальнейшие исследования с расширенной выборкой для уточнения факторов, влияющих на исходы гаплоидентичной трансплантации, и оптимизации стратегии ее проведения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(6):803–12. DOI: 10.1038/s41409-024-02248-9
2. Cusatis R., Litovich C., Feng Z. et al. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective Patient Reported Outcomes data collection within the CIBMTR registry. *Transplant Cell Ther* 2024;30(9):917.e1–7. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.06.021
3. Kindwall-Keller T.L., Ballen K.K. Alternative donor graft sources for adults with hematologic malignancies: a donor for all patients in 2017! *Oncologist* 2017;22(9):1125–34. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0009
4. Gragert L., Eapen M., Williams E. et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–48. DOI: 10.1056/NEJMs1311707
5. Dehn J., Buck K., Maers M. et al. 8/8 and 10/10 high-resolution match rate for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(1):137–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.002
6. Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А. и др. Фактор времени и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2024;69(3):276–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284
7. Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A. et al. The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2024;69(3):276–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284
7. Anasetti C., Beatty P.G., Storb R. et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990;29(2):79–91. DOI: 10.1016/0198-8859(90)90071-v
8. Dey B.R., Spitzer T.R. Current status of haploidentical stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006;135(4):423–37. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06300.x
9. Beynarovich A.V., Babenko E.V., Moiseev I.S. et al. Haploidentical stem cell transplantation in adults for the treatment of hematologic diseases: results of a single center (CIC725). *Cell Ther Transplant* 2019;8(1):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-1-26-35
10. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005
11. Phelan R., Chen M., Bupp C. et al. Updated trends in hematopoietic cell transplantation in the United States with an additional focus on adolescent and young adult transplantation activity and outcomes. *Transplant Cell Ther* 2022;28(7):409.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.04.012
12. Zhogolev D.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. Role of haploidentical donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis regimens in first remission of acute myeloid leukemia. *Cell Ther Transplant* 2024;13(3):20–30. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-3-20-30
13. Rudakova T.A., Yakimenko E.S., Volkov N.P. et al. Salvage second allogeneic stem cell transplantation for primary and secondary graft failure in adult patients. *Cell Ther Transplant* 2023;12(2):15–22. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-2-15-22
14. Ruggeri A., Labopin M., Bacigalupo A. et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer* 2018;124(7):1428–37. DOI: 10.1002/cncr.31228
15. Jiménez-Antolínez V., Colunga-Pedraza J., Gómez-De León A. et al. Lesson learned in pediatric haploidentical transplantation in a low-resource environment: delivering melphalan IV and using low dose radiation reduce graft failure. *Hematology* 2024;29(1):2335417. DOI: 10.1080/16078454.2024.2335417
16. Kharya G., Jaiswal S.R., Bhat S. et al. Impact of conditioning regimen and graft-versus-host disease prophylaxis on the outcome of haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for high-risk severe aplastic anemia in children and young adults: a report from the Pediatric Severe Aplastic Anemia Consortium of India. *Transplant Cell Ther* 2023;29(3):199.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.12.010
17. Alessandrino E.P., Bernasconi P., Colombo A.A. et al. Thiotepe and fludarabine (TT-FLUDA) as conditioning regimen in poor candidates for conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Ann Hematol* 2001;80(9):521–4. DOI: 10.1007/s002770100344
18. Moiseev I.S., Cherkashina A.N., Rudakova T.A. et al. Low incidence of primary graft failure with bendamustine, fludarabine, and busulfan conditioning prior to haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2024;17(4):219–26. DOI: 10.4103/hemoncstem.HEMONCSTEM-D-24-00026
19. Ciurea S.O., Thall P.F., Milton D.R. et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1392–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001
20. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(5):521–34. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8

21. Ciurea S.O., Al Malki M.M., Kongtim P. et al. Treatment of all sensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv* 2021;5(20):4031–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004862
22. Locatelli F., Lucarelli B., Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(1):23–36. DOI: 10.1517/14656566.2014.852537
23. Vlachonikola E., Sofou E., Gerousi M. et al. Longitudinal profiling of the T cell compartment in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Blood* 2022;140(Suppl 1):9891–2. DOI: 10.1182/blood-2022-162173
24. Cao X.Y., Chen J.Q., Wang H. et al. Addition of venetoclax to myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk AML. *Ann Med* 2023;55(1):388–400. DOI: 10.1080/07853890.2022.2164610

Вклад авторов

Д.К. Жоголев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;
С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин: окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова: предоставление материалов исследования;
Д.А. Чернышова: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

D.K. Zhogolev: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin: final article approval, administrative support;
A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova: provision of research materials;
D.A. Chernyshova: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.К. Жоголев / D.K. Zhogolev: <https://orcid.org/0000-0002-6715-0340>
С.Н. Бондаренко / S.N. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>
А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>
Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>
Д.А. Чернышова / D.A. Chernyshova: <https://orcid.org/0009-0007-0506-6438>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

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 локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 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 local biomedical ethics committee of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-122-127>

CC BY 4.0

Оценка экспрессии молекул CD44 и PD-L1 при сокультивировании опухолевых и гемопоэтических стволовых клеток

М.В. Быкова¹, А.А. Актанова^{1,2}, И.П. Скачков^{1,2}, В.В. Денисова³, Е.А. Пашкина^{1,2}¹ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия, 630099 Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;³Клиника иммунопатологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6**Контакты:** Мария Владимировна Быкова maria18021997@mail.ru

Введение. На опухоль-ассоциированных клетках, включая стволовые, в микроокружении опухоли гиперэкспрессируется молекула CD44, которая в большинстве случаев является плохим прогностическим маркером течения опухолевого процесса. Молекула PD-L1 положительно коррелирует с CD44, что ассоциировано с резистентностью к противоопухолевой терапии, поэтому данные маркеры являются перспективными мишенями как для диагностики, так и для терапии онкологических заболеваний.

Цель исследования – определить экспрессию чекпойнт-молекул и CD44 на клетках при сокультивировании опухолевых и гемопоэтических стволовых клеток при различных условиях.

Материалы и методы. Для исследования использовали CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки ($n = 10$) и опухолевые линии 1301, K562 и SK-mel37. Анализ образцов, меченных моноклональными антителами к CD44, PD-L1 и PD-1, проводили с помощью проточной цитометрии.

Результаты. При культивации гемопоэтических стволовых клеток с несколькими типами опухолей экспрессия молекул была различной: количество CD34⁺CD44⁺-клеток было в 3 раза ниже в группе с SK-mel37 по сравнению с лейкозами 1301 и K562 (медиана 7,1; 22,4 и 22,7 соответственно). К тому же экспрессия молекулы PD-L1 на SK-mel37 была статистически значимо выше, чем на других опухолевых клетках ($p < 0,05$).

Заключение. Необходимо исследовать закономерности изменения не только экспрессии данных молекул, но и ко-экспрессии в зависимости от типа и условий взаимодействия клеток друг с другом.

Ключевые слова: CD44⁺, контрольная точка иммунного ответа, раковая стволовая клетка, опухолевое микроокружение, гемопоэтическая стволовая клетка

Для цитирования: Быкова М.В., Актанова А.А., Скачков И.П. и др. Оценка экспрессии молекул CD44 и PD-L1 при сокультивировании опухолевых и гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2025;20(1):122–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-122-127>

Evaluation of CD44 and PD-L1 expression during co-cultivation of tumor and hematopoietic stem cells

M. V. Bykova¹, A. A. Aktanova^{1,2}, I. P. Skachkov^{1,2}, V. V. Denisova³, E. A. Pashkina^{1,2}¹Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk 630099, Russia;²Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;³Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 6 Zalesskogo St., Novosibirsk 630047, Russia**Contacts:** Maria Vladimirovna Bykova maria18021997@mail.ru

Background. CD44 molecule is overexpressed on tumor-associated cells, including stem cells, in the tumor microenvironment, which in most cases is a poor prognostic marker for the tumor progression. In addition, the PD-L1 molecule positively correlates with CD44, which is associated with resistance to antitumor therapy, so these markers are perspective targets for both diagnostics and therapy of oncological diseases.

Aim. To determine the expression of checkpoint molecules and CD44 during co-cultivation of tumor and hematopoietic stem cells under various conditions.

Materials and methods. CD34⁺ hematopoietic stem cells ($n = 10$) and tumor lines 1301, K562 and SK-mel37 were used for this study. Samples labeled with monoclonal antibodies to CD44, PD-L1 and PD-1 were analyzed by flow cytometry.

Results. The expression of molecules was different with co-culturing of hematopoietic stem cells with several types of tumors, so the number of CD34⁺CD44⁺ cells was 3 times lower in the group with SK-mel37 compared to leukemia 1301 and K562 (the median was 7.1; 22.4 and 22.7, respectively). In addition, the expression of the PD-L1 molecule on SK-mel37 was significantly higher than on other tumor cells ($p < 0.05$).

Conclusion. It is necessary to study the patterns of change not only in the expression of these molecules, but also in co-expression depending on the type and conditions of cells interaction with each other.

Keywords: CD44⁺, immune checkpoint, cancer stem cell, tumor microenvironment, hematopoietic stem cell

For citation: Bykova M.V., Aktanova A.A., Skachkov I.P. et al. Evaluation of CD44 and PD-L1 expression during co-cultivation of tumor and hematopoietic stem cells. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):122–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-122-127>

Введение

CD44 представляет собой трансмембранный гликопротеин, в большом количестве экспрессируемый на поверхности как стволовых, так и зрелых клеток, включая клетки иммунной системы [1]. Данная молекула является рецептором к гиалуроновой кислоте, но также может взаимодействовать с различными лигандами, такими как остеопонтин, коллагены, фибронектин, ламинин, хондроитин сульфат, матриксные металлопротеиназы и другие элементы внеклеточного матрикса [2]. В норме функции CD44 включают участие в построении межклеточных контактов, дифференцировке кроветворных клеток, передаче сигналов, опосредующих апоптоз, а также в процессах клеточной адгезии и миграции посредством активации тирозинкиназ [3, 4]. Для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их предшественников роль CD44 выражается в регуляции гемопоэза посредством поддержания контакта данных клеток с их нишей, представленной стромальными клетками костного мозга и внеклеточным матриксом [5].

Тем не менее накапливается все больше данных об участии CD44 в развитии патологических процессов, в частности онкологии. Известно, что CD44 регулирует инвазивные и пролиферативные свойства опухолевых клеток, а также процессы ангиогенеза [4]. Более того, для множества типов опухолей, как солидных, так и гемобластозов, характерна гиперэкспрессия CD44. Показано, что при оценке тканей рака молочной железы повышенная экспрессия обнаружена в 46 % (65 из 141) случаев [6–8].

Интересно, что CD44 также принимает участие в поддержании так называемой стволовости опухолевых клеток, поскольку нокаут гена *CD44* вызывал дифференцировку клеток, снижение экспрессии генов, связанных со стволовостью, метастазированием и онкогенезом [9, 10]. Примечательно и то, что CD44 является одним из ключевых маркеров раковых стволовых клеток (РСК) наравне с CD133, CD24, ALDH, EpCAM [11]. РСК тесно взаимодействуют с клетками микроокружения опухоли, модулируя их активность и поддерживая ключевые опухолевые процессы, такие как рост, метастазирование и уклонение от иммунной

системы [12]. Кроме того, данные множества исследований демонстрируют роль РСК в повышении резистентности к химио- и радиотерапии за счет высокого потенциала к самообновлению и онкогенности [13]. РСК составляют часть опухолевого микроокружения, которое также состоит из дифференцированных раково-ассоциированных клеток, внеклеточного матрикса: мезенхимальных стволовых клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы и коммитированных предшественников [12, 14]. Посредством создания специфического микроокружения опухолевая ниша может поддерживать перепрограммирование здоровых клеток в клетки, поддерживающие опухолевый рост [15].

Как известно, гемопоэтические коммитированные предшественники дают начало различным типам клеток в процессе гемопоэза, но в контексте опухолевого роста они могут являться частью микроокружения, при этом наличие их в тканях опухоли является прогностически неблагоприятным маркером для течения заболевания. В условиях тесного взаимодействия с гетерогенными компонентами опухолевого микроокружения формируется возможность взаимного влияния клеток. Так, опухоль запускает дифференцировку трансформированных гемопоэтических коммитированных предшественников и изменение профиля экспрессии ими различных молекул и маркеров [16]. Гемопоэтические коммитированные предшественники, в свою очередь, способствуют пролиферации опухолевых клеток, экспрессии молекул PD-L1 на опухоли и секреции цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и CCL2 [14]. Комбинация всех этих факторов создает протумогенный гуморальный фон, ухудшая течение заболевания и супрессируя противоопухолевый иммунный ответ.

Один из ключевых механизмов, позволяющих опухоли ускользать от иммунного ответа, — индукция иммунной супрессии, опосредованная связыванием иммунной контрольной точки PD-1 с его лигандом PD-L1. Белок программируемой клеточной смерти PD-1 экспрессируется главным образом на активированных Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, а также моноцитах и является ингибитором как врожденных,

так и адаптивных иммунных реакций [17–19]. Экспрессия PD-L1 характерна для опухолевых клеток, а также клеток опухолевого микроокружения, таких как макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты и фибробласты [20, 21].

Связывание PD-1/PD-L1 способствует запуску и поддержанию иммунной толерантности в опухолевом микроокружении. С другой стороны, взаимодействие PD-1/PD-L1 участвует в прогрессии опухоли путем индукции эпителиально-мезенхимального перехода, приобретения опухолевыми клетками стволовых свойств, индукции пролиферации опухолевых клеток [22]. Кроме того, результаты многочисленных исследований указывают на корреляцию уровня экспрессии PD-L1 с клиническим исходом при онкопатологии. Так, гиперэкспрессия PD-L1 связана с плохим клиническим исходом для некоторых типов рака (рак желудка, гепатоцеллюлярная карцинома, рак пищевода, поджелудочной железы, яичника, мочевого пузыря) [23]. Таким образом, ось PD-1/PD-L1 играет важнейшую роль в прогрессировании опухоли и ускользании от иммунного надзора.

В опухолевом микроокружении обнаруживаются CD34⁺ ГСК, экспрессирующие PD-1 в небольшом количестве [24]. Более того, межклеточное взаимодействие CD34⁺ с опухолевыми клетками увеличивает экспрессию PD-L1 на последних, что указывает на возможную роль опухоль-ассоциированных CD34⁺ в поддержании опухолевой злокачественности и их участие в иммуносупрессии [14].

Интересно, что результаты недавних исследований демонстрируют положительную корреляцию молекулы PD-L1 с CD44 при некоторых типах рака, например раке легкого и молочной железы [25]. Таким образом, изучение оси PD-1/PD-L1 и маркера CD44 в рамках взаимодействия CD34⁺-клеток и опухоли представляет значительный интерес в контексте разработки эффективных подходов к противоопухолевой терапии.

Цель исследования — определить количество ГСК и опухолевых клеток, экспрессирующих CD44 и чекпоинт-молекулы при их сокультивировании в условиях межклеточного контакта и его исключения.

Материалы и методы

Исследовали сепарированные CD34⁺ ГСК доноров, полученные из клиники иммунопатологии НИИФКИ ($n = 10$; средний возраст $38,1 \pm 3,4$ года). В качестве опухолевых линий использовали: клеточную линию 1301 Т-лимфобластный лейкоз (Европейская коллекция аутентифицированных клеточных культур, Sigma Aldrich, Merck KGaA, Германия); K562 эритро-миелолейкоз (Европейская коллекция аутентифицированных клеточных культур, Sigma Aldrich, Merck KGaA, Германия); SK-mel37, предоставленную лабораторией молекулярной иммунологии НИИФКИ (Новосибирск, Россия).

Подготовка CD34⁺-клеток для культуральных работ

До проведения экспериментальных работ сепарированные CD34⁺ ГСК хранили в морозильной камере при температуре -150°C . Для культуральных работ CD34⁺ ГСК подготавливали следующим образом: проводили разморозку в условиях водяной бани при температуре 37°C в течение 1 мин до неполного оттаивания, после чего дважды отмывали в ледяном фосфатно-солевом буфере (AppliChem GmbH, Дармштадт, Германия) с 1 % этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Подсчет цитозов проводили в камере Горяева с учетом жизнеспособности клеток, оцениваемой с помощью 0,04 % раствора трипанового синего («Биолот», Россия). Для идентификации CD34⁺-клеток среди опухолевых клеток в случае ко-культуры в планшете ГСК предварительно окрашивали CFSE-красителем (Invitrogen, Юджин, Орегон, США) в течение 15 мин в темноте при температуре 37°C .

Культивирование опухолевых клеток

Первичные опухолевые линии культивировали стандартно согласно установленным протоколам с использованием полной культуральной среды RPMI-1640 с 10 % фетальной бычьей сывороткой (HyClone, США). Культуры поддерживали в диапазоне 100000–1000000 клеток/мл при 5 % CO₂, 37°C в течение 10 дней.

Оценка чекпоинт-молекул PD-1, PD-L1 и молекулы CD44

Анализ экспрессии чекпоинт-молекул проводили в условиях ко-культуры, а также исключения межклеточного контакта с использованием 12-луночных трансвелл с диаметром вставок 6,5 мм и размером пор 0,4 мкм (Corning Incorporated, Costar, Аризона, США). В качестве релевантной культуральной среды использовали среду RPMI-1640 («Биолот», Россия) с добавлением 10 % человеческого альбумина (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м. б. х., Австрия). Помимо этого, в качестве дополнительного контроля использовали специализированную культуральную среду для пролиферации ГСК Stemline II Hematopoietic Stem Cell Expansion Medium (STEM) (Sigma Aldrich Co. LLC, США). Клетки культивировали в соотношении 1:10 (опухоль:CD34⁺ ГСК). Время инкубирования в условиях ко-культуры и трансвеллах составило 72 ч. Экспрессию молекул оценивали с помощью моноклональных антител, окрашенных флуорохромами: PD-1 (APC/Cy7 — Biolegend, США, клон NAT105), PD-L1 (PerCP-Cy5.5 — Biolegend, США, клон 29E.2A3), CD44 (BV 785™ — Biolegend, США, клон BJ18). Клетки окрашивали в течение 20 мин в темноте при комнатной температуре, а затем отмывали с использованием фосфатно-солевого буфера PBS, содержащего 0,5 % FCS (HyClone, Чикаго, США).

Данные анализировали на проточном цитофлуориметре LongCyte™ (Challenbio, Китай), модель C3140, с использованием программного обеспечения

ModelFlower. Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США). В качестве статистических методов использовали тест Фридмана. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке экспрессии молекулы CD44 на ГСК мы продемонстрировали, что абсолютное количество клеток, экспрессирующих CD44, статистически значимо снижалось в ко-культуре с SK-mel37 по сравнению с ко-культурами других опухолевых линий и контролем до посадки (нативный контроль) и STEM, а также с трансвеллой с SK-mel37 (рис. 1). Статистически значимых различий между контрольными группами не получено.

При оценке экспрессии молекулы PD-L1 не обнаружено статистически значимых различий для всех экспериментальных групп ко-культуры с ГСК по сравнению с группами только с опухолевыми клетками. Интересно, что количество клеток SK-mel37, экспрессирующих PD-L1, было значительно выше по сравнению с 1301 и K562. Аналогичный результат наблюдался в случае инкубации опухоли SK-mel37 в трансвеллах, а также ко-культурах с ГСК при сравнении с K562

и 1301 в одноименных группах. Однако различий между ко-культурой SK-mel37 и трансвеллой не наблюдалось (рис. 2).

Таким образом, ни межклеточный контакт с CD34⁺ ГСК, ни гуморальный обмен в условиях трансвелл не оказывали влияния на экспрессию PD-L1 на данных опухолевых линиях. Тем не менее в недавних исследованиях показано увеличение экспрессии чекпойнт-молекул на опухолевых клетках в условиях ко-культуры со стволовыми CD34⁺-клетками. Например, клеточные линии T98G и U87, соответствующие глиобластоме, увеличивали экспрессию PD-L1 в ко-культуре с CD34⁺-клетками [14]. В нашем исследовании SK-mel37, соответствующая меланоме, также имела повышенные уровни экспрессии PD-L1. Таким образом, вероятно, экспрессия PD-L1 на опухоли при их взаимодействии с CD34⁺ ГСК может варьировать в зависимости от типа опухоли, но при этом иметь схожие паттерны экспрессии PD-L1, если опухоли имеют подобный профиль опухоль-ассоциированных антигенов в случае глиобластомы и меланомы.

Относительное количество клеток, экспрессирующих PD-1, было выше в ко-культуре с 1301 по сравнению с трансвеллами с 1301 и ко-культурой SK-mel37. При этом уровень экспрессии PD-1 на CD34⁺ ГСК в группе ко-культуры 1301 ГСК составил 7,65 %, в то время как в остальных случаях он находился

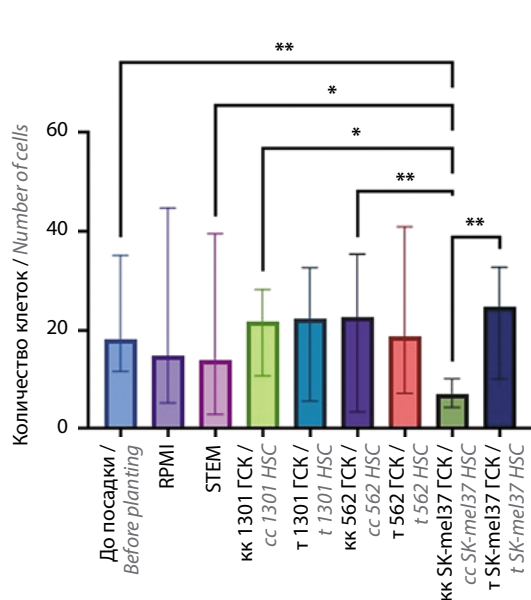


Рис. 1. Абсолютное количество CD34⁺CD44⁺ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при сокультурации с опухолевыми линиями 1301, K562 и SK-mel37 в условиях ко-культуры (кк) и в трансвеллах (т) в течение 72 ч. Критерий Фридмана, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия ($p < 0,005$)

Fig. 1. Absolute amount of CD34⁺CD44⁺ hematopoietic stem cells (HSC) during co-cultivation with tumor lines 1301, K562 and SK-mel37 in co-culture conditions (cc) and in transwells (t) for 72 hours. Friedman test, data are presented as median with interquartile range (25–75th percentiles). * – statistically significant differences ($p < 0.05$); ** – statistically significant differences ($p < 0.005$)

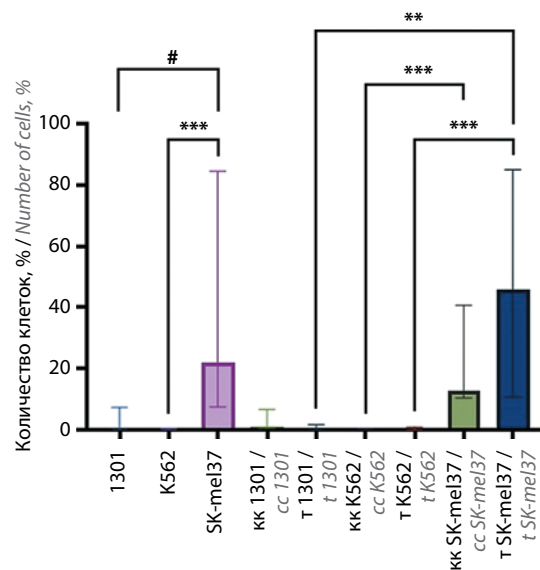


Рис. 2. Относительное количество опухолевых клеток линий 1301, K562 и SK-mel37, экспрессирующих PD-L1 при сокультурации с CD34⁺ гемопоэтическими стволовыми клетками в условиях ко-культуры (кк) и в трансвеллах (т) в течение 72 ч. Критерий Фридмана, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$); *** – статистически значимые различия ($p < 0,005$); # – тенденция ($p = 0,06$)

Fig. 2. Relative number of tumor cells of 1301, K562 and SK-mel37 lines expressing PD-L1 during co-cultivation with CD34⁺ hematopoietic stem cells in co-culture conditions (cc) and in transwells (t) for 72 hours. Friedman test, data are presented as median with interquartile range (25–75th percentiles). ** – statistically significant differences ($p < 0.05$); *** – statistically significant differences ($p < 0.005$); # – trend ($p = 0.06$)

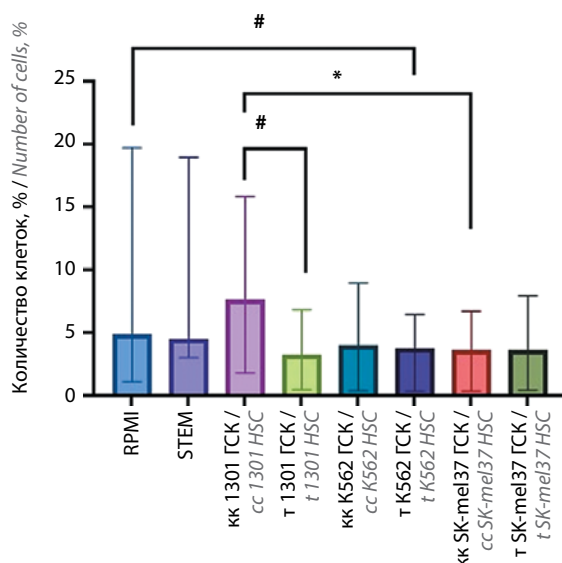


Рис. 3. Относительное количество гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), экспрессирующих PD-1, при сокультурации с опухолевыми линиями 1301, K562 и SK-mel37 в условиях ко-культуры (кк) и в трансвеллах (т) в течение 72 ч. Критерий Фридмана, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); # – тенденция ($p = 0,06$)

Fig. 3. Relative number of hematopoietic stem cells (HSC) expressing PD-1 during co-cultivation with tumor lines 1301, K562 and SK-mel37 under co-culture conditions (cc) and in transwells (t) for 72 hours. One-way ANOVA analysis, Friedman test, data are presented as median with interquartile range (25–75th percentiles). * – statistically significant differences ($p < 0.05$); # – trend ($p = 0.06$)

в пределах 5 % (рис. 3). Это свидетельствует о возможной необходимости межклеточного контакта CD34⁺ ГСК с 1301 для регуляции экспрессии PD-1 на CD34⁺-клетках.

Известно, что существует положительная корреляция между экспрессией молекул PD-L1 на опухоли и CD44 при некоторых типах опухолей, таких как аденокарцинома легкого, рак молочной железы [25, 26]. Однако данные наших исследований демонстрируют обратную ситуацию: при повышенном количестве опухолевых клеток меланомы SK-mel37, экспрессирующих молекулу PD-L1, мы наблюдали снижение экспрессии CD44 на ГСК, являющихся предшественниками, в том числе иммунных клеток. Таким образом, вероятно, данная положительная связь этих молекул характерна не для всех типов опухолей либо она имеет большее значение с более дифференцированными клетками крови.

Заключение

Изменение экспрессии молекул CD44 на ГСК регулируется различными факторами. Опухоли могут оказывать противоположные эффекты, зависящие от их типа, условий межклеточного взаимодействия и окружающей микросреды. Маркеры CD44, PD-1 и PD-L1 являются перспективными мишенями в противоопухолевой терапии, поэтому необходимо изучение более сложных механизмов сигналинга коэкспрессии этих молекул на ключевых клетках микроокружения опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Naor D., Sionov R.V., Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997;71:241–319. DOI: 10.1016/s0065230x(08)60101-3
- Goodison S., Urquidí V., Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol Pathol* 1999;52(4):189–96. DOI: 10.1136/mp.52.4.189
- Jordan A.R., Racine R.R., Hennig M.J., Lokeshwar V.B. The Role of CD44 in disease pathophysiology and targeted treatment. *Front Immunol* 2015;6:182. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00182
- Götte M., Yip G.W. Heparanase, hyaluronan, and CD44 in cancers: a breast carcinoma perspective. *Cancer Res* 2006;66(21):10233–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1464
- Cao H., Heazlewood S.Y., Williams B. et al. The role of CD44 in fetal and adult hematopoietic stem cell regulation. *Haematologica* 2016;101(1):26–37. DOI: 10.3324/haematol.2015.135921
- Montgomery N., Hill A., McFarlane S. et al. CD44 enhances invasion of basal-like breast cancer cells by upregulating serine protease and collagen-degrading enzymatic expression and activity. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R84. DOI: 10.1186/bcr3199
- Makrydimas G., Zagorianakou N., Zagorianakou P., Agnantis N.J. CD44 family and gynaecological cancer. *In Vivo* 2003;17(6):633–40.
- Zhang S., Wu C.C., Fecteau J.F. et al. Targeting chronic lymphocytic leukemia cells with a humanized monoclonal antibody specific for CD44. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(15):6127–32. DOI: 10.1073/pnas.1221841110
- Zöller M. CD44, hyaluronan, the hematopoietic stem cell, and leukemia-initiating cells. *Front Immunol* 2015;6:235. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00235
- Pham P.V., Phan N.L., Nguyen N.T. et al. Differentiation of breast cancer stem cells by knockdown of CD44: promising differentiation therapy. *J Transl Med* 2011;9:209. DOI: 10.1186/1479-5876-9-209
- Ким Я.С., Кайдина А.М., Чанг Ю.Х. и др. Молекулярные маркеры раковых стволовых клеток, верифицированные *in vivo*. Биомедицинская химия 2016;62(3):228–38. DOI: 10.18097/PBMC20166203228
- Kim Ya.S., Kaidina A.M., Chiang J.H. et al. Molecular markers of cancer stem cells verified *in vivo*. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomed Khim* 2016;62(3):228–38. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20166203228
- Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309–22. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
- Prieto-Vila M., Takahashi R.U., Usuba W. et al. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2574. DOI: 10.3390/ijms18122574
- Lu I.N., Dobersalske C., Rauschenbach L. et al. Tumor-associated hematopoietic stem and progenitor cells positively linked to glioblastoma progression. *Nat Commun* 2021;12(1):3895. DOI: 10.1038/s41467-021-23995-z
- Hendrix M.J., Seftor E.A., Seftor R.E. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):246–55. DOI: 10.1038/nrc2108
- Zhao H., Ming T., Tang S. et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer* 2022;21(1):144. DOI: 10.1186/s12943-022-01616-7

17. Greenwald R.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515–48. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611
18. Dermani F.K., Samadi P., Rahmani G. et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol* 2019;234(2):1313–25. DOI: 10.1002/jcp.27172
19. Ahmadzadeh M., Johnson L.A., Heemskerk B. et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009;114(8):1537–44. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195792
20. Shi Y. Regulatory mechanisms of PD-L1 expression in cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(10):1481–9. DOI: 10.1007/s00262-018-2226-9
21. Cha J.H., Chan L.C., Li C.W. et al. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer. *Mol Cell* 2019;76(3):359–370. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.030
22. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(3):727–42.
23. Wang X., Teng F., Kong L., Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther* 2016;9:5023–39. DOI: 10.2147/OTTS105862
24. Wang B., Bai J., Tian B. et al. Genetically engineered hematopoietic stem cells deliver TGF- β inhibitor to enhance bone metastases immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2022;9(28):e2201451. DOI: 10.1002/advs.202201451
25. Kong T., Ahn R., Yang K. et al. CD44 promotes PD-L1 expression and its tumor-intrinsic function in breast and lung cancers. *Cancer Res* 2020;80(3):444–57. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1108
26. Zhang C., Wang H., Wang X. et al. CD44, a marker of cancer stem cells, is positively correlated with PD-L1 expression and immune cells infiltration in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):583. DOI: 10.1186/s12935-020-01671-4

Вклад авторов

М.В. Быкова: анализ литературы, подготовка статьи, получение экспериментальных данных, интерпретация результатов;
А.А. Актанова: разработка дизайна исследования, получение экспериментальных данных, редактирование статьи, интерпретация результатов;
И.П. Скачков: анализ литературы, подготовка статьи, статистическая обработка данных, интерпретация результатов;
В.В. Денисова: предоставление материалов исследования, консультирование, интерпретация результатов;
Е.А. Пашкина: планирование, разработка дизайна исследования, анализ данных, интерпретация результатов.

Authors' contributions

M.V. Bykova: literature analysis, article writing, obtaining experimental data, data interpretation;
A.A. Aktanova: research design development, obtaining experimental data, article editing, data interpretation;
I.P. Skachkov: literature analysis, article writing, statistical analysis, data interpretation;
V.V. Denisova: provision of research materials, consulting, data interpretation;
E.A. Pashkina: planning, research design development, data analysis, data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Быкова / M.V. Bykova: <https://orcid.org/0009-0008-0298-2382>
А.А. Актанова / A.A. Aktanova: <https://orcid.org/0000-0002-2075-8551>
И.П. Скачков / I.P. Skachkov: <https://orcid.org/0009-0000-0530-3818>
Е.А. Пашкина / E.A. Pashkina: <https://orcid.org/0000-0002-4912-5512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда совместно с Правительством Новосибирской области, проект № 23-25-10099.

Funding. The study was conducted with financial support from the Russian Science Foundation together with the Government of the Novosibirsk region, project No. 23-25-10099.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (протокол № 145 от 19.04.2024).

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 Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (protocol No. 145 dated 19.04.2024).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138>

CC BY 4.0

Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема

И.В. Гальцева, Ю.А. Цой, А.Е. Грачев, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова, А.А. Куликов, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Ирина Владимировна Гальцева galtseva.i@blood.ru

Макроглобулинемия Вальденстрема – лимфоплазмочитарная лимфома, морфологическим субстратом которой являются В-лимфоциты, проплазмциты, а также плазматические клетки. Всемирная организация здравоохранения для диагностики данного заболевания рекомендует в клинической практике использовать метод многоцветной проточной цитометрии и анализировать такие маркеры, как IgM, CD19, CD20, CD22, CD25, CD10, CD23, CD103, CD138.

Опираясь на международный и собственный опыт, мы рекомендуем врачам анализировать отдельно опухолевые В-лимфоциты и плазматические клетки при диагностике макроглобулинемии Вальденстрема, так как иммунофенотипический профиль этих популяций различается. В диагностике такой подход дает более полное представление о вкладе различных субпопуляций в опухолевую массу, а при мониторинге минимальной остаточной болезни помогает обнаружить опухолевый клон, который после терапии преимущественно представлен плазматическими клетками. Мы рекомендуем для иммунофенотипического исследования опухолевого субстрата при макроглобулинемии Вальденстрема использовать антитела к поверхностным и внутриклеточным маркерам, таким как CD138, CD38, CD19, CD45, CD20, CD22, CD27, $\text{cyt}\kappa$, $\text{cyt}\lambda$ и cytIgM .

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, лимфоплазмочитарная лимфома, многоцветная проточная цитометрия, В-лимфоциты, плазматические клетки

Для цитирования: 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: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138>

Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia

I.V. Galtseva, Yu.A. Tsoy, A.E. Grachev, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova, A.A. Kulikov, E.E. Zvonkov, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Irina Vladimirovna Galtseva galtseva.i@blood.ru

Waldenstrom macroglobulinemia is a lymphoplasmacytic lymphoma, the morphological substrates of which are B-lymphocytes, proplasmocytes, and plasma cells. The World Health Organization recommends multicolor flow cytometry with analysis of markers such as IgM, CD19, CD20, CD22, CD25, CD10, CD23, CD103, CD138, for diagnosing this disease.

Based on international and our own experience, we recommend that tumor B-lymphocytes and plasma cells be analyzed separately for the diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia, since the immunophenotypic profile of these populations differs. In diagnostics, this approach provides a more complete understanding of various subpopulations contribution, and when monitoring minimal residual disease, it helps to detect the tumor clone, which after therapy is predominantly represented by plasma cells. We recommend using antibodies to surface and intracellular markers such as CD138, CD38, CD19, CD45, CD20, CD22, CD27 $\text{cyt}\kappa$, $\text{cyt}\lambda$ and cytIgM for immunophenotypic testing of Waldenstrom macroglobulinemia.

Keywords: Waldenstrom macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma, multicolor flow cytometry, B-lymphocytes, plasma cells

For citation: Galtseva I.V., Tsoy Yu.A., Grachev A.E. et al. Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1):128–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138>

Введение

Лимфоплазмочитарная лимфома (ЛПЛ) — новообразование из мелких В-лимфоцитов, проплазмочитов и плазматических клеток (ПК), поражающее костный мозг, а в ряде случаев — лимфатические узлы и селезенку [1, 2]. Из ЛПЛ небольшая часть приходится на лимфомы, секретирующие иммуноглобулины (Ig) А, G, несекретирующие ЛПЛ и IgM-ЛПЛ без поражения костного мозга. Остальные 95 % составляет IgM-секретирующая макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) [3–10]. Впервые МВ была описана в 1944 г. Я.Г. Вальденстромом, который сообщил о 2 пациентах с носовыми кровотечениями, анемией, лимфаденопатией и гипергаммаглобулинемией [11].

Макроглобулинемия Вальденстрема составляет <2 % от всех неходжкинских лимфом [12]. Это редкое новообразование, ежегодная заболеваемость которым составляет 3–4 случая на 1 млн человек. Средний возраст больных — 70 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1 [10, 13–17]. Медиана общей выживаемости составляет 5 лет [18]. Около 40 % пациентов живут в течение 10 лет, но, так как МВ в основном диагностируется в пожилом возрасте, половина пациентов умирают из-за сопутствующих заболеваний [19]. Согласно Международной прогностической шкале по макроглобулинемии Вальденстрема (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia, IPSSWM), неблагоприятными факторами для МВ являются возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина <115 г/л, тромбоцитов <100 × 10⁹/л, β₂-микроглобулина >3 мг/л и концентрация моноклонального IgM >70 г/л [20].

По типу течения заболевания выделяют тлеющую и симптоматическую МВ. Симптоматическая МВ характеризуется опухолевой инфильтрацией костного мозга, органомегалией и/или симптомами, связанными с секрецией моноклонального белка. Этот вариант заболевания требует начала противоопухолевой терапии. Диагноз тлеющей МВ устанавливается пациентам, у которых также происходит инфильтрация костного мозга лимфоцитами и ПК, но отсутствуют специфические симптомы, характерные для МВ: лимфаденопатия, спленомегалия и анемия [1]. Пациенты с тлеющей МВ не нуждаются в проведении специфической терапии, так как в этом случае лечение не улучшает качество жизни и не увеличивает выживаемость [21].

Выделяют также IgM-моноклональную гаммапатию неуточненного значения (МГНЗ). Такой диагноз устанавливается в случаях, если уровень IgM ≤30 г/л. Никаких симптомов при этом не наблюдается, инфильтрация костного мозга лимфоплазмочитарными клетками отсутствует [1]. Со временем IgM-МГНЗ и тлеющая МВ могут трансформироваться в симптоматическую МВ, поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентами с этими заболеваниями [22–24].

В ряде источников описана семейная предрасположенность к МВ [25–34]. В исследовании S.P. Treon

и соавт. показано, что у 18,7 % пациентов с МВ был 1 родственник 1-й степени родства с МВ или другим В-клеточным заболеванием, включая неходжкинскую лимфому, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), МГНЗ, лимфому Ходжкина и множественную миелому [30]. В исследовании S.Y. Kristinsson и соавт. у родственников 1-й степени родства пациентов с МВ был выявлен повышенный риск развития МВ, неходжкинской лимфомы, ХЛЛ и МГНЗ, а риск развития лимфомы Ходжкина и множественной миеломы не подтвержден [34]. МВ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом дебютирует в более молодом возрасте и протекает с более тяжелым поражением костного мозга [30, 33].

Биология и диагностика макроглобулинемии Вальденстрема

Ранние В-клетки в костном мозге подвергаются реаранжировке гена *V(D)J*, ответственного за синтез Ig. В результате этого процесса образуется более триллиона различных генов, что обеспечивает уникальность каждого В-лимфоцита. Однако существуют еще 2 механизма, которые вносят генетическое разнообразие во время созревания В-клеток в герминальном центре. Первый называется соматической гипермутацией и вызывает точечные мутации в уже перестроенных генах. Второй — рекомбинация с переключением классов изотипов. Наиболее широко распространено предположение, что неопластические клетки МВ происходят в результате остановки развития IgM⁺ В-клеток, которые подверглись соматической гипермутации до переключения изотипа в герминальном центре [35, 36]. Это объясняет секрецию опухолевыми клетками IgM и их морфологическую гетерогенность. Данные более поздних работ свидетельствуют о выраженной внутриклональной диверсификации [37].

Неопластические клетки МВ представлены малыми лимфоцитами, плазмочитоидными лимфоцитами и ПК [38]. Наличие многочисленных тучных клеток в костном мозге также является характерным признаком МВ. В некоторых работах приводятся данные, что большая доля тучных клеток связана с агрессивными проявлениями опухоли и плохим клиническим прогнозом. Они накапливаются по мере развития онкологического процесса и могут быть вовлечены в развитие рецидива [39, 40].

Соотношение опухолевых клеток разных стадий созревания может варьировать [38]. Хотя в дебюте заболевания В-лимфоциты обычно преобладают у пациентов с МВ, именно компартмент ПК сохраняется после курсов химиотерапии и составляет минимальную остаточную болезнь [41–43]. Кроме того, ПК вносят значительный вклад в клиническую картину пациента, так как именно они секретируют парапротеин IgM [41, 44–46]. В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. подчеркивается, что парапротеин IgM может секретироваться при других

лимфопролиферативных заболеваниях (ХЛЛ, лимфома клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, лимфома клеток мантии, диффузная В-крупноклеточная лимфома и др.), а также у пациентов без онкологического процесса [4]. Следовательно, для верификации диагноза МВ всегда должен быть использован комплекс рекомендуемых исследований [47].

Помимо парапротеина, у пациентов с МВ также выявляются характерные молекулярные маркеры. S. P. Treon и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором показано, что мутация в гене *MYD88* (*MYD88*^{L265P}) выявляется более чем в 90 % случаев МВ [48]. Эти данные подтверждены в ряде независимых исследований [49–54]. *MYD88*^{L265P} долгое время считали причиной развития МВ, так как в ранних исследованиях эта мутация не была обнаружена в В-клетках здоровых доноров, а также в образцах здоровых тканей пациентов с МВ [48]. Данные более поздних исследований показали, что мутация *MYD88*^{L265P} может присутствовать в нормальных предшественниках и зрелых В-лимфоцитах у пациентов с В-клеточными лимфомами. Однако имеются данные, согласно которым для запуска развития опухолевого процесса, помимо мутации в гене *MYD88*, требуются дополнительные генетические изменения [55]. *MYD88*^{L265P} помогает в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Эта мутация никогда не встречается у пациентов с множественной миеломой, обнаруживается примерно в 2 % случаев ХЛЛ и примерно в 12 % при лимфоме маргинальной зоны селезенки [49, 50, 52, 56–58].

Приблизительно у 30 % пациентов с МВ выявлены мутации, которые расположены в С-концевом домене *CXCR4* (хемокиновый рецептор типа 4) [59, 60]. Мутации в гене *CXCR4* связаны с общей выживаемостью и клиническим течением МВ [57, 61].

Все перечисленные особенности опухолевых клеток включены в диагностические критерии МВ, приведенные в 5-м издании классификации ВОЗ [62]:

1. Основные диагностические критерии:

- 1) инфильтрация костного мозга >10 % малыми лимфоцитами с плазмацитоидной и/или плазмочитарной дифференцировкой (диффузная, интерстициальная или нодулярная);
- 2) иммунофенотип опухолевых клеток: IgM⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD25⁺, CD10⁻, CD23⁻, CD103⁻, CD138^{+/-}.

2. Вспомогательные диагностические критерии:

- 1) выявление мутации *MYD88*;
- 2) выявление соматической мутации *CXCR4*;
- 3) секреция моноклонального IgM в любом количестве.

Одним из важных критериев является иммунофенотип опухолевых клеток. Остановимся на нем подробнее. На основе данных литературы и собственного опыта мы представим иммунофенотипические особенности опухолевых клеток МВ и предложим набор

моноклональных антител, которые будут наиболее полезны в диагностике этого заболевания.

Имунофенотип нормальных В-клеток и плазматических клеток

Морфологический метод является «золотым стандартом» диагностики неопластических заболеваний крови, однако у него есть существенные ограничения. Он не позволяет дифференцировать опухолевую инфильтрацию от реактивного лимфоцитоза. Чтобы избежать диагностических ошибок, помимо цитологических исследований, следует также использовать другие лабораторные методы. Такой инструмент, как многоцветная проточная цитометрия (МПЦ), позволяет отличить опухолевые лимфоциты от реактивных. МПЦ выполняет многопараметрический анализ большого количества клеток за короткий промежуток времени. Важным преимуществом метода является то, что информация собирается для каждой анализируемой клетки, а не усредняется для всего исследуемого образца. Благодаря иммунофенотипическим особенностям и/или рестрикции свободных легких цепей (СЛЦ) В-клеток и ПК МПЦ позволяет отличить нормальные клетки от неопластических при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях [62, 63]. Несмотря на то что МПЦ может охарактеризовать популяцию опухолевых клеток как качественно, так и количественно, особенностью метода считается то, что из-за многоступенчатого преаналитического этапа и возможного эффекта разведения образца костного мозга периферической кровью соотношение клеточных популяций может быть нарушено [64–66]. Поэтому использование только МПЦ недостаточно для установления диагноза МВ [1].

Популяция опухолевых клеток МВ варьирует от мелких лимфоцитов до ПК. Дифференцировка В-лимфоцитов сопровождается отчетливыми изменениями экспрессии множества поверхностных антигенов [67]. Семь антигенов — CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45 и CD138 — особенно информативны для оценки стадии развития В-клеток [68, 69].

Рассмотрим антигенную дифференцировку В-клеток. Зрелые В-лимфоциты имеют высокую плотность экспрессии маркеров CD19, CD20, CD22, CD45, вариabельный CD38, а CD138 на этих клетках отсутствует [67, 70–72]. Антиген CD27 не экспрессируется на наивных В-лимфоцитах, но обнаруживается на В-клетках памяти после антигенной стимуляции [72–74]. Во время дифференцировки часть В-клеток памяти превращается в клетки, секретирующие антитела — проплазмциты, которые могут быть обнаружены в периферической крови здорового человека, а также в костном мозге, где они эволюционируют в долгоживущие ПК [75]. Проплазмциты имеют высокую плотность экспрессии CD19 и CD45, но в отличие от В-клеток памяти частично утрачивают CD20 и CD22 и начинают с небольшой плотностью экспрессировать

CD38 и CD138 [69, 70, 72]. Экспрессия маркера CD27 на проплазмочитах больше, чем на В-клетках памяти. ПК имеют уникальный фенотипический профиль: коэкспрессируют CD38, CD138 и CD27, имеют гетерогенную экспрессию CD19 и CD45, а В-клеточные антигены CD20 и CD22 на них полностью отсутствуют [76–81].

Аналогично нормальным клеткам фенотип опухолевых В-лимфоцитов и ПК различается по ряду антигенов, поэтому необходимо анализировать эти популяции методом МПЦ отдельно друг от друга. Однако многие исследовательские группы описывают суммарный иммунофенотип всех аномальных клеток, что приводит к различным, а иногда и противоречивым результатам [82, 83]. Даже в классификации ВОЗ указан совокупный иммунофенотип опухолевых клеток. Но с учетом международного и собственного опыта целесообразно определять иммунофенотипические особенности отдельно опухолевых В-лимфоцитов и опухолевых ПК [84].

Иммунофенотип опухолевых клеток макроглобулинемии Вальденстрема **Антигенный профиль опухолевых В-лимфоцитов, проплазмочитов и плазматических клеток**

Все В-клеточные лимфомы идентифицируются на основе экспрессии специфичных для В-клеток антигенов (CD19, CD20 и CD22) и монотипичности, которая определяется рестрикцией по СЛЦ Ig [71]. Некоторые лимфопролиферативные заболевания имеют характерный иммунофенотип. Например, клетки ХЛЛ экспрессируют CD5, CD23 и CD200. Лимфома клеток мантии, как и ХЛЛ, положительна по CD5, но отрицательна по CD23 и CD200 [85, 86]. Фолликулярная лимфома положительна по CD10, в то время как для других В-мелкоклеточных лимфом экспрессия этого маркера не характерна [87]. Антиген CD13 может быть обнаружен на клетках ЛПЛ, однако этот маркер отсутствует на клетках фолликулярной лимфомы [71, 88]. При множественной миеломе опухоль представлена клоном ПК с целым рядом характерных особенностей иммунофенотипа, отличающих эти клетки от нормальных ПК, например наличием CD56 и отсутствием CD19, CD27 и CD45 на опухолевых клетках [81, 89]. В отличие от перечисленных лимфом, клетки МВ не имеют ярко выраженных характерных аберраций [66, 90]. Однако некоторые иммунофенотипические особенности все же существуют. Сначала рассмотрим иммунофенотип опухолевых В-клеток в костном мозге.

По данным J.F. San Miguel и соавт., экспрессия CD45 на опухолевых и нормальных В-лимфоцитах не различалась, но в исследовании A. Paulus и соавт., проведенном на клеточной культуре, в небольшом числе случаев плотность экспрессии CD45 была снижена на опухолевых В-клетках [91, 92]. Опухолевые В-лимфоциты положительны по CD19, однако плотность

экспрессии этого маркера может снижаться на неопластических клетках по сравнению с нормальными [22, 36, 43, 90–93]. Все В-лимфоциты МВ положительны по CD20 [36, 92–94]. По данным J.F. San Miguel и соавт., у пациентов экспрессия этого антигена на неопластических клетках была такая же, как и на нормальных В-клетках [91]. Экспрессия CD22 на клетках МВ ниже по сравнению с нормальными зрелыми В-лимфоцитами [22, 91, 92]. Для опухолевых В-клеток экспрессия CD138 не характерна. В исследовании J. Kriangkum и соавт. показано, что этот маркер может обнаруживаться на небольшой подгруппе В-лимфоцитов МВ [94]. Однако авторы отнесли эти клетки к В-клеткам только по экспрессии на их поверхности CD20 без учета экспрессии CD38 и CD27. Мы считаем, что это могли быть ПК с CD20, так как наличие маркера CD138 не характерно для В-лимфоцитов. Экспрессия CD38 на В-клетках МВ была ниже, чем экспрессия этого маркера на нормальных В-лимфоцитах здоровых доноров [68].

Экспрессия антигена CD27 на опухолевых В-лимфоцитах при МВ вариабельна. Отсутствие этого маркера встречается чаще, чем его наличие [71, 94]. Результаты исследования иммунофенотипа изолированных опухолевых В-клеток показали, что плотность экспрессии CD27 на них была ниже, чем на В-клетках здоровых доноров [68, 93]. Этот маркер часто фигурирует в работах о происхождении опухолевых В-лимфоцитов. По результатам молекулярного исследования установлено, что CD27-положительные и отрицательные опухолевые клетки имели одинаковый профиль экспрессии генов [95]. Существуют гипотеза, что опухолевые клетки теряют CD27 по мере прогрессирования заболевания, а также предположение, что клетки МВ являются «потомками» В-лимфоцита, который во время своего развития обошел герминальный центр [37, 94, 95]. Происхождение опухолевых клеток МВ требует дальнейшего изучения [96].

Данные об иммунофенотипе популяции проплазмочитов, промежуточных клеток между зрелыми В-лимфоцитами и ПК, в литературе встречаются редко. Эти клетки методом МПЦ можно выделить по физическим параметрам прямого и бокового светорассеяния [91]. На проплазмочитах обнаружены яркий CD38, как на здоровых ПК, но сниженный относительно них уровень экспрессии антигена CD138, а также высокая плотность экспрессии CD19, CD20, как на нормальных В-лимфоцитах [91].

В работе J.K. Shrimpton получены интересные результаты об экспрессии маркеров CD38 и CD138 на проплазмочитах. В культуре клеток МВ между 6-м и 13-м днями культивирования в дополнение к популяции проплазмочитов (CD38⁺CD138⁻) и ПК (CD38⁺CD138⁺) появляется популяция CD38⁻CD138⁺-клеток, представляющая собой промежуточную стадию. Часть этих клеток со временем начинает экспрессировать CD38. Время появления этих клеток позволяет предположить, что

популяция $CD38^-CD138^+$ может быть еще не описанной плазмобластоподобной промежуточной популяцией, возникающей в результате селективного давления или нарушения регуляции транскрипции. Эта популяция сохраняется в каждом образце не менее 14 дней. Появление клеток с иммунофенотипом $CD38^-CD138^+$ у пациентов с МВ может иметь потенциальные последствия для терапии, так как эти клетки будут устойчивы одновременно к даратумумабу и ритуксимабу, поскольку на них отсутствуют маркеры $CD20$ и $CD38$. По некоторым данным, предшественники клеток $CD38^-CD138^+$ могут встречаться и у здоровых людей, но их роль не определена и требует дальнейшего изучения [68]. На рис. 1 приведены собственные данные, где среди $CD138^+$ -клеток костного мозга имеется популяция $CD38^-$ -клеток (информации о терапии моноклональными антителами нет).

Плазматические клетки при МВ имеют небольшие размеры по показателю прямого светорассеяния, а экспрессия на них $CD138$ и $CD38$ может быть ниже, чем на нормальных ПК [42, 43, 93]. По сравнению с В-клетками опухолевые ПК демонстрируют более яркую цитоплазматическую экспрессию IgM, но гетерогенную экспрессию $CD19$ и $CD45$, как и нормальные ПК [42, 43, 97]. Характерной особенностью иммунофенотипа ПК МВ является то, что в отличие от нормальных ПК опухолевые при МВ часто экспрессируют $CD20$ [22], а иногда и $CD22$. У пациентов со сниженной экспрессией $CD20$ на ПК наблюдается и более низкая экспрессия $CD19$ [91]. На рис. 2 приведена цитометрическая иллюстрация опухолевых ПК и В-лимфоцитов пациента с МВ и типичными aberrациями иммунофенотипа на неопластических клетках.

На сегодняшний день многоцентровых исследований в области диагностики МВ методом МПЦ не проводилось [13], но на основе данных литературы и собственного опыта составлена таблица с иммунофеноти-

пическими отклонениями в 3 клеточных популяциях МВ (табл. 1).

Таблица 1. Особенности иммунофенотипа клеток макроглобулинемии Вальденстрема

Table 1. The immunophenotype features of Waldenstrom macroglobulinemia cells

Опухолевые клетки Tumor cells	Особенности иммунофенотипа Immunophenotype features	
	Частые aberrации Frequent aberrations	Наблюдения, нуждаются в дальнейших исследованиях Observations that need further research
В-клетки B-cells	$CD19^{dim}$, $CD22^{dim}$, $CD38^{dim}$	$CD45^{dim}$; $CD20^{high}$
Проплазмocyты Proplasmocytes	—	$CD38^-CD138^+$
Плазматические клетки Plasma cells	$cytIgM^{high}$; $CD20^+$	$CD38^{dim}$; $CD138^{dim}$, $CD22^+$

Помимо распространенных антигенов, исследовательские группы ищут новые маркеры, которые могут помочь дифференцировать опухолевые клетки от нормальных, а также отличить МВ от других типов мелко-клеточных лимфом. Множество работ посвящено изучению антигенов $CD5$ и $CD10$ на клетках МВ, так как они могут быть полезны в диагностике В-клеточных злокачественных новообразований. В классификации ВОЗ указано, что опухолевые клетки МВ, как правило, являются отрицательными по $CD5$ и $CD10$, в то время как исследователи описывают вариabельную экспрессию этих маркеров [36, 38, 43, 87, 91, 92, 98, 99]. При IgA и IgG ЛПЛ экспрессия этих маркеров также гетерогенна [8].

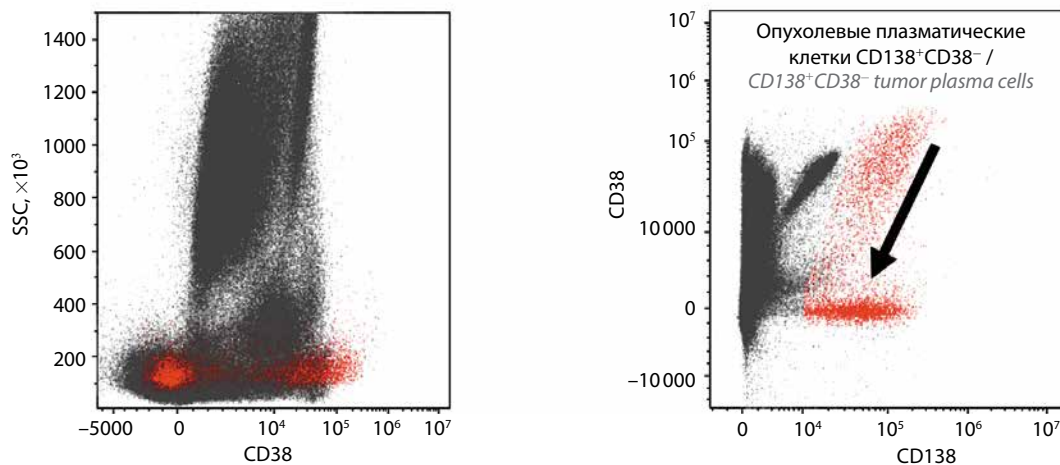


Рис. 1. Наличие у пациентки с прогрессией макроглобулинемии Вальденстрема популяции монотипических плазматических клеток $CD138^+CD38^-$. Опухолевые плазматические клетки обозначены красным, прочие клетки костного мозга — серым

Fig. 1. $CD138^+CD38^-$ monotypic plasma cells in a patient with progressive Waldenstrom macroglobulinemia. Tumor plasma cells are red, while other bone marrow cells are gray

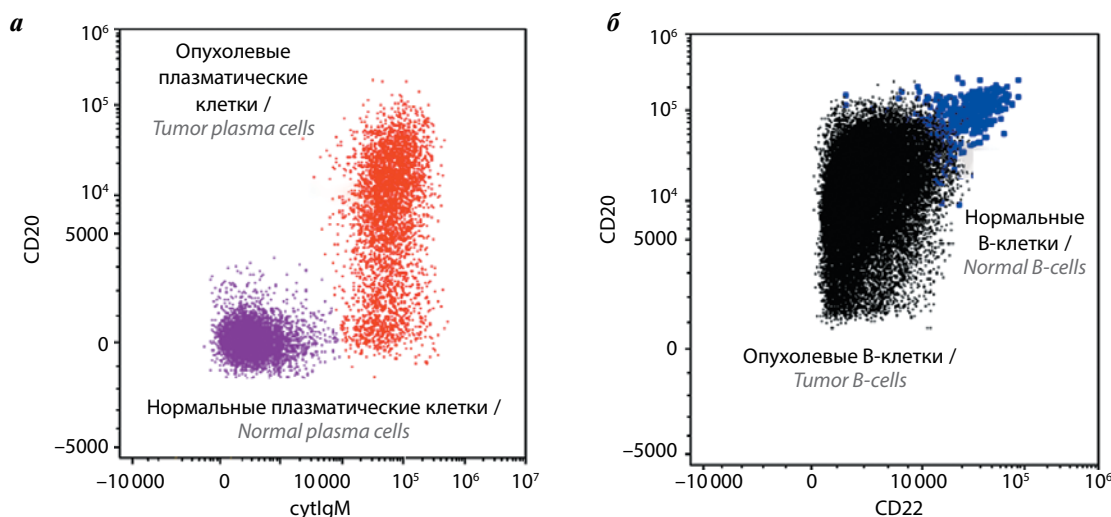


Рис. 2. Расположение плазматических клеток (а) и В-лимфоцитов (б) 1 образца на точечных графиках. На опухолевых плазматических клетках (выделены красным) показана aberrantная экспрессия иммуноглобулина (Ig) М и CD20 по сравнению с нормальными плазматическими клетками (выделены фиолетовым). На опухолевых В-клетках (выделены черным) показана характерная для макроглобулинемии Вальденстрема сниженная экспрессия CD20 и CD22

Fig. 2. The location of plasma cells (a) and B-lymphocytes (b) on dot graphs. Tumor plasma cells (red) have aberrant immunoglobulin (Ig) M and CD20 expression compared to normal plasma cells (purple). The tumors B-cells (black) have low expression of CD20 and CD22 characteristic of Waldenstrom macroglobulinemia

Интересно, что при наличии В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD21, CD22 и CD24 В-клетки пациентов с MB часто утрачивают CD23 [71]. В исследовании S. Konoplev и соавт. в случае экспрессии этого маркера клетками MB наблюдался повышенный уровень парапротеина IgM, что может быть дополнительной информацией для планирования тактики лечения [90].

VS38 (цитоскелет-заякоренный мембранный белок 63 на шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме) ярко окрашивает нормальные В-клетки памяти, составляющие небольшую популяцию костного мозга. Опухолевые клетки ЛПЛ с высокой плотностью экспрессируют VS38, вследствие чего можно сделать вывод, что он способен помочь отличать нормальные В-клетки от атипичных. Однако данный подход не универсален, так как у 1 пациента в исследовании S. Mizuta и соавт. этот маркер отсутствовал на опухолевых клетках [71].

В исследовании В. Paiva и соавт. показано, что экспрессия CD305 была гетерогенна на нормальных В-клетках и гомогенна на неопластических, что позволяет использовать этот маркер для разделения нормальных и опухолевых В-лимфоцитов [100].

Антиген CD103, характерный для опухолевых клеток волосатоклеточного лейкоза, отсутствует на клетках MB [91]. Аналогично CD56, который часто положителен при множественной миеломе, на клетках MB не экспрессируется [91]. Лимфома клеток маргинальной зоны имеет гетерогенную экспрессию CD25 на опухолевых клетках, а на клетках MB этот маркер экспрессируется с высокой плотностью [100]. В исследовании S. Konoplev и соавт. экспрессия CD25 была положительной только в 71 % случаев MB. Таким образом, антигены CD103, CD56, CD25 могут быть

использованы в дифференциальной диагностике MB методом МПЦ [90].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов

Из всего перечисленного становится ясно, что только на основе антигенного профиля сложно, а порой и невозможно установить наличие лимфопролиферативного заболевания, а также разделить нормальные и неопластические клетки. Исследование СЛЦ Ig в цитоплазме В-лимфоцитов и ПК методом МПЦ помогает решить эту проблему [62, 63]. Каждая В-клетка и ПК производит 1 уникальный вид Ig, который включает либо κ -, либо λ -легкую цепь. Соотношение κ и λ в нормальной популяции лимфоцитов находится в диапазоне 1:3...3:1 [101]. Выявление монотипичных лимфоцитов в образце позволяет отличить неопластические клетки от нормальных [64, 71, 81]. На рис. 3, 4 представлены собственные цитометрические иллюстрации экспрессии СЛЦ κ и λ в опухолевых ПК и В-клетках.

Однако всегда необходимо помнить об ограничениях метода в случае низкой опухолевой нагрузки или наличия у пациента 2 опухолей, секретирующих разные СЛЦ. Также нельзя забывать, что нормальное соотношение СЛЦ может варьировать между лабораториями [63], поэтому каждой исследовательской группе необходимо установить собственные референсные интервалы, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Секретция СЛЦ клетками MB встречается примерно в 3 раза чаще, чем λ [43, 90, 91]. В-лимфоциты и ПК у 1 пациента с MB вырабатывают Ig с одинаковой СЛЦ, что является еще одним доказательством общности происхождения этих клеток [43, 102].

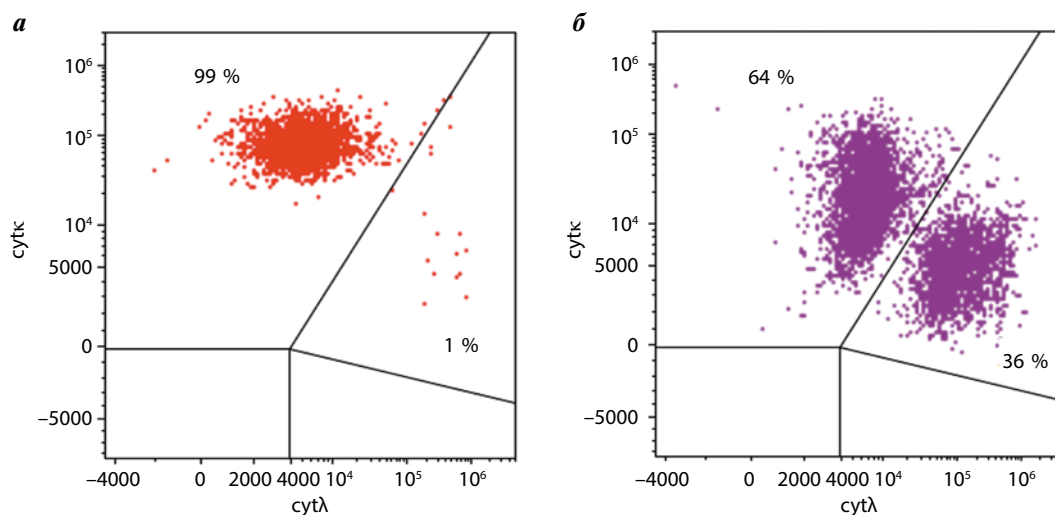


Рис. 3. Определение опухолевых плазматических клеток по соотношению легких цепей иммуноглобулинов (Ig) $\text{cytIg}\kappa$ против $\text{cytIg}\lambda$: а — популяция опухолевых плазматических клеток с рестрикцией $\text{cytIg}\kappa$; б — популяция нормальных плазматических клеток с нормальным соотношением (2:1) легких цепей Ig

Fig. 3. Tumor plasma cells by the ratio of $\text{cytIg}\kappa$ and $\text{cytIg}\lambda$ immunoglobulins (Ig) light chains: а — tumor plasma cells with restriction $\text{cytIg}\kappa$; б — normal plasma cells with a normal ratio (2:1) of Ig light chains

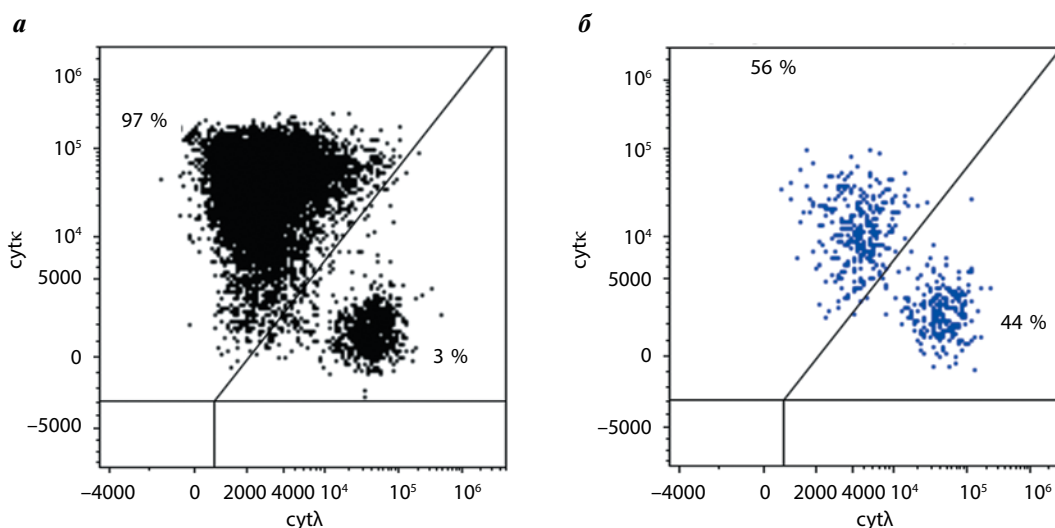


Рис. 4. Определение опухолевых В-клеток по соотношению легких цепей иммуноглобулинов (Ig) $\text{cytIg}\kappa$ против $\text{cytIg}\lambda$: а — популяция опухолевых В-клеток с рестрикцией $\text{cytIg}\kappa$; б — популяция нормальных В-клеток с нормальным соотношением (2:1) легких цепей Ig

Fig. 4. Tumor B-cells by the ratio of $\text{cytIg}\kappa$ and $\text{cytIg}\lambda$ immunoglobulins (Ig) light chains: а — tumor B-cells cells with restriction $\text{cytIg}\kappa$; б — normal B-cells with a normal ratio (2:1) of Ig light chains

Рестрикция к или λ СЛЦ определяется с помощью внутриклеточного окрашивания образца. В цитоплазме можно окрасить еще один значимый диагностический маркер, а именно IgM [94]. IgM помогает разделению опухолевых и нормальных клеток методом МПЦ в нашей практике. Он особенно полезен для выделения опухолевых ПК: в дебюте МВ опухолевые ПК будут положительны по IgM, в то время как практически все нормальные ПК отрицательны.

Таким образом, для диагностики МВ методом МПЦ мы рекомендуем анализировать антигены CD138, CD38, CD19, CD45, CD20, CD22, CD27 на мембране клеток и СЛЦ κ , λ и IgM в цитоплазме.

Заключение

Несмотря на достижения в диагностике лимфо-пролиферативных заболеваний, не существует морфологических, иммунофенотипических или генетических аномалий, характерных только для МВ. Ни один из диагностических критериев в отдельности не способен достоверно отличить МВ от других видов опухолевого поражения. Проточная цитометрия является важным вспомогательным инструментом для решения возникающих диагностических трудностей. Правильно собранная панель моноклональных антител позволяет не только помочь поставить диагноз МВ, но и в некоторых случаях отличить ее от других лимфом.

Мы рекомендуем использовать антитела против антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45 и CD138 в диагностической панели для того, чтобы выделить В-лимфоциты и ПК в образце костного мозга. Обязательно применять цитоплазматическое окрашивание СЛЦ к, λ и IgM, которые необходимы для разделения

популяций нормальных и опухолевых В-клеток и ПК. В качестве дополнительных антигенов можно использовать CD5, CD10, CD13, CD23, CD25, CD56, CD103, CD200 и CD305. Работа с такой панелью моноклональных анти- тел требует более чем 10-цветного проточного цитометра и высокой компетенции сотрудников лаборатории.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110–5. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050
- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Swerdlow S.H., Cook J.R., Sohani A.R. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. France: IARC, 2017. Pp. 232–235.
- Tursz T., Brouet J.C., Flandrin G. et al. Clinical and pathologic features of Waldenström's macroglobulinemia in seven patients with serum monoclonal IgG or IgA. *Am J Med* 1977;63(4):499–502. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90193-0
- Cao X., Medeiros L.J., Xia Y. et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression. *Leuk Lymphoma* 2016;57(5):1104–13. DOI: 10.3109/10428194.2015.1096357
- Varettoni M., Boveri E., Zibellini S. et al. Clinical and molecular characteristics of lymphoplasmacytic lymphoma not associated with an IgM monoclonal protein: a multicentric study of the Rete Ematologica Lombarda (REL) network. *Am J Hematol* 2019;94(11):1193–9. DOI: 10.1002/ajh.25600
- Castillo J.J., Itchaki G., Gustine J.N. et al. A matched case-control study comparing features, treatment and outcomes between patients with non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61(6):1388–94. DOI: 10.1080/10428194.2020.1719100
- Qiu L., Nwogbo O.V., Medeiros L.J. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with IgG or IgA paraprotein: a study of 29 cases including cases that can mimic plasma cell neoplasms. *Hum Pathol* 2022;130:47–57. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.10.005
- Kang J., Hong J.Y., Suh C. Clinical features and survival outcomes of patients with lymphoplasmacytic lymphoma, including non-IgM type, in Korea: a single-center experience. *Blood Res* 2018;53(3):189–97. DOI: 10.5045/br.2018.53.3.189
- Waldenstrom J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944;3-4:216–22. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1944.tb03955.x
- Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21357
- Vos J.M., Minnema M.C., Wijermans P.W. et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth J Med* 2013;71(2):54–62.
- Wang H., Chen Y., Li F. et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012;118(15):3793–800. DOI: 10.1002/cncr.26627
- Groves F.D., Travis L.B., Devesa S.S. et al. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988–1994. *Cancer* 1998;82(6):1078–81.
- Krajny M., Pruzanski W. Waldenström's macroglobulinemia: review of 45 cases. *Can Med Assoc J* 1976;114(10):899–900, 902, 905.
- Sekhar J., Sanfilippo K., Zhang Q. et al. Waldenström macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012;53(8):1625–6. DOI: 10.3109/10428194.2012.656103
- Cho J.H., Shim J.H., Yoon S.E. et al. Real-world data on the survival outcome of patients with newly diagnosed Waldenström macroglobulinemia. *Korean J Intern Med* 2021;36(3):668–78. DOI: 10.3904/kjim.2019.367
- Kaseb H., Gonzalez-Mosquera L.F., Parsi M., Mewawalla P. Lymphoplasmacytic Lymphoma. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025–.
- Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(18):4163–70. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961
- Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):116–20. DOI: 10.1053/sonc.2003.50038
- Paiva B., Montes M.C., García-Sanz R. et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 2014;28(1):166–73. DOI: 10.1038/leu.2013.124
- Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Semin Oncol* 2003;30(2):169–71. DOI: 10.1053/sonc.2003.50062
- Kyle R.A., Benson J.T., Larson D.R. et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood* 2012;119(19):4462–6. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384768
- Fraumeni J.F., Wertschke W., Blattner W.A. et al. Varied manifestations of a familial lymphoproliferative disorder. *Am J Med* 1975;59(1):145–51. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90333-2
- Blattner W.A., Garber J.E., Mann D.L. et al. Waldenström's macroglobulinemia and autoimmune disease in a family. *Ann Intern Med* 1980;93(6):830–2. DOI: 10.7326/0003-4819-93-6-830
- Kyle R.A., Garton J.P. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62(8):719–31. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65225-2
- Renier G., Ifrah N., Chevailler A. et al. Four brothers with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Cancer* 1989;64(7):1554–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19891001)64:7<1554::aid-cncr2820640734>3.0.co;2-3
- Taleb N., Tohme A., Abi Jirgiss D. et al. Familial macroglobulinemia in a Lebanese family with two sisters presenting

- Waldenström's disease. *Acta Oncol* 1991;30(6):703–5. DOI: 10.3109/02841869109092443
30. Treon S.P., Hunter Z.R., Aggarwal A. et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2006;17(3):488–94. DOI: 10.1093/annonc/mdj111
31. Seligmann M. A genetic predisposition to Waldenström's macroglobulinaemia. *Acta Med Scand Suppl* 1966;445:140–6. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1966.tb02353.x
32. Björnsson O.G., Arnason A., Gudmunsson S. et al. Macroglobulinaemia in an Icelandic family. *Acta Med Scand* 1978;203(4):283–8. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1978.tb14874.x
33. Steingrímsson V., Lund S.H., Túresson I. et al. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood* 2015;125(13):2174–5. DOI: 10.1182/blood-2015-01-622068
34. Kristinsson S.Y., Björkholm M., Goldin L.R. et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 2008;112(8):3052–6. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162768
35. 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.
36. Walsh S.H., Laurell A., Sundström G. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia derives from an extensively hypermutated B cell that lacks ongoing somatic hypermutation. *Leuk Res* 2005;29(7):729–34. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.12.008
37. Sahota S.S., Babbage G., Weston-Bell N.J. CD27 in defining memory B-cell origins in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):33–5. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.007
38. Remstein E.D., Hanson C.A., Kyle R.A. et al. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenström's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. *Semin Oncol* 2003;30(2):182–6. DOI: 10.1053/sonc.2003.50073
39. Lemal R., Poulain S., Ledoux-Pilon A. et al. Mast cell density and its clinical relevance in Waldenström's macroglobulinemia. *EJHaem* 2022;3(2):371–8. DOI: 10.1002/jha2.378
40. Ho A.W., Hatjiharissi E., Ciccarelli B.T. et al. CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008;112(12):4683–9. DOI: 10.1182/blood-2007-04-084525
41. Pasricha S.R., Juneja S.K., Westerman D.A. et al. Bone-marrow plasma cell burden correlates with IgM paraprotein concentration in Waldenström macroglobulinaemia. *J Clin Pathol* 2011;64(6):520–3. DOI: 10.1136/jcp.2010.088591
42. Morice W.G., Chen D., Kurtin P.J. et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 2009;22(6):807–16. DOI: 10.1038/modpathol.2009.34
43. 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/AJCP15YFULCZH2VH
44. De Tute R.M., Rawstron A.C., Owen R.G. Immunoglobulin M concentration in Waldenström macroglobulinemia: correlation with bone marrow B cells and plasma cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):211–3. DOI: 10.1016/j.clml.2013.02.018
45. Kyrtsolis M.C., Levidou G., Korkolopoulou P. et al. CD138 expression helps distinguishing Waldenström's macroglobulinemia (WM) from splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):99–102. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.019
46. Pérez-Escurza O., Flores-Montero J., Óskarsson J.P. et al. Immunophenotypic assessment of clonal plasma cells and B-cells in bone marrow and blood in the diagnostic classification of early stage monoclonal gammopathies: an iSTOPMM study. *Blood Cancer J* 2023;13(1):182. DOI: 10.1038/s41408-023-00944-1
47. Lin P., Medeiros L.J. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: an evolving concept. *Adv Anat Pathol* 2005;12(5):246–55. DOI: 10.1097/01.pap.0000184176.65919.17
48. 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
49. Jiménez C., Sebastián E., Chillón M.C. et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013;27(8):1722–8. DOI: 10.1038/leu.2013.62
50. Varettoni M., Arcaini L., Zibellini S. et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121(13):2522–8. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457101
51. Poulain S., Roumier C., Decambon A. et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;121(22):4504–11. DOI: 10.1182/blood-2012-06-436329
52. Xu L., Hunter Z.R., Yang G. et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction [published correction appears in *Blood* 2013;121(26):5259]. *Blood* 2013;121(11):2051–8. DOI: 10.1182/blood-2012-09-454355
53. Ondrejka S.L., Lin J.J., Warden D.W. et al. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2013;140(3):387–94. DOI: 10.1309/AJCP10ZCLFZGYZIP
54. Ansell S.M., Hodge L.S., Secreto F.J. et al. Activation of TAK1 by MYD88 L265P drives malignant B-cell Growth in non-Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J* 2014;4(2):e183. DOI: 10.1038/bcj.2014.4
55. Rodriguez S., Celay J., Goicoechea I. et al. Preneoplastic somatic mutations including MYD88L265P in lymphoplasmacytic lymphoma. *Sci Adv* 2022;8(3):eabl4644. DOI: 10.1126/sciadv.abl4644
56. Willenbacher W., Willenbacher E., Brunner A. et al. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenström macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. *Br J Haematol* 2013;161(6):902–4. DOI: 10.1111/bjh.12313
57. Schmidt J., Federmann B., Schindler N. et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol* 2015;169(6):795–803. DOI: 10.1111/bjh.13361
58. Martinez-Lopez A., Curiel-Olmo S., Mollejo M. et al. MYD88 (L265P) somatic mutation in marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):644–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000411
59. Hunter Z.R., Xu L., Yang G. et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014;123(11):1637–46. DOI: 10.1182/blood-2013-09-525808
60. Poulain S., Roumier C., Vénet-Caillault A. et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1480–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0646
61. Treon S.P., Cao Y., Xu L. et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2014;123(18):2791–6. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550905
62. Orfao A., Almeida J., Sanchez M.L. et al. Immunophenotypic diagnosis of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders other than chronic lymphocytic leukemia. In: *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Contemporary Hematology. Ed.: Faguet G.B. Humana Press, Totowa, NJ. 2004. Pp. 173–190.
63. Seegmiller A.C., Hsi E.D., Craig F.E. The current role of clinical flow cytometry in the evaluation of mature B-cell neoplasms.

- Cytometry B Clin Cytom 2019;96(1):20–9. DOI: 10.1002/cyto.b.21756
64. Steller-Stevenson M., Braylan R.C. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 2001;38(2):111–23.
 65. Brooimans R.A., Kraan J., van Putten W. et al. Flow cytometric differential of leukocyte populations in normal bone marrow: influence of peripheral blood contamination. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76(1):18–26. DOI: 10.1002/cyto.b.20439
 66. Dogliotti I., Jiménez C., Varettoni M. et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia* 2023;37(2):388–95. DOI: 10.1038/s41375-022-01762-3
 67. Banchereau J., Rousset F. Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation. *Adv Immunol* 1992;52:125–262. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60876-7
 68. Shrimpton J.K. Plasma cell differentiation in the B-cell malignancy Waldenström macroglobulinemia. University of Leeds, 2019. 338 p.
 69. Van Lochem E.G., van der Velden V.H., Wind H.K. et al. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. *Cytometry B Clin Cytom* 2004;60(1):1–13. DOI: 10.1002/cyto.b.20008
 70. Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W.G. et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(Suppl 1):S47–60. DOI: 10.1002/cyto.b.20547
 71. Mizuta S., Yamane N., Mononobe S. et al. VS38 staining contributes to a novel gating strategy in flow cytometry for small B cell lymphoma, especially in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2022;102(1):50–61. DOI: 10.1002/cyto.b.22000
 72. Caraux A., Klein B., Paiva B. et al. Circulating human B and plasma cells. Age-associated changes in counts and detailed characterization of circulating normal CD138⁺ and CD138⁺ plasma cells. *Haematologica* 2010;95(6):1016–20. DOI: 10.3324/haematol.2009.018689
 73. Klein U., Rajewsky K., Küppers R. Human immunoglobulin (Ig) M⁺IgD⁺ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. *J Exp Med* 1998;188(9):1679–89. DOI: 10.1084/jem.188.9.1679
 74. Tangye S.G., Liu Y.J., Aversa G. et al. Identification of functional human splenic memory B cells by expression of CD148 and CD27. *J Exp Med* 1998;188(9):1691–703. DOI: 10.1084/jem.188.9.1691
 75. Radbruch A., Muehlinghaus G., Luger E.O. et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):741–50. DOI: 10.1038/nri1886
 76. O'Connell F.P., Pinkus J.L., Pinkus G.S. CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2004;121(2):254–63. DOI: 10.1309/617D-WB5G-NFWX-HW4L
 77. Costes V., Magen V., Legouffe E. et al. The Mi15 monoclonal antibody (anti-syndecan-1) is a reliable marker for quantifying plasma cells in paraffin-embedded bone marrow biopsy specimens. *Hum Pathol* 1999;30(12):1405–11. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90160-0
 78. Jung J., Choe J., Li L., Choi Y.S. Regulation of CD27 expression in the course of germinal center B cell differentiation: the pivotal role of IL-10. *Eur J Immunol* 2000;30(8):2437–43. DOI: 10.1002/1521-4141(2000)30:8<2437::AID-IMMU2437>3.0.CO;2-M
 79. Mei H.E., Wirries I., Frölich D. et al. A unique population of IgG-expressing plasma cells lacking CD19 is enriched in human bone marrow. *Blood* 2015;125(11):1739–48. DOI: 10.1182/blood-2014-02-555169
 80. Arumugakani G., Stephenson S.J., Newton D.J. et al. Early emergence of CD19-negative human antibody-secreting cells at the plasmablast to plasma cell transition. *J Immunol* 2017;198(12):4618–28. DOI: 10.4049/jimmunol.1501761
 81. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):61–72. DOI: 10.1002/cyto.b.21265
 82. Shaheen S.P., Talwalkar S.S., Lin P., Medeiros L.J. Waldenström macroglobulinemia: a review of the entity and its differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2012;19(1):11–27. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31824019d0
 83. Growková K., Kryukova E., Kuřová Z. et al. Waldenström's macroglobulinemia: two malignant clones in a monoclonal disease? Molecular background and clinical reflection. *Eur J Haematol* 2017;99(6):469–78. DOI: 10.1111/ejh.12959
 84. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2 томах. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. Т. 2. М.: Практика, 2024. С. 174–202. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders: in 2 volumes. Ed.: E.N. Parovichnikova. Vol. 2. Moscow: Praktika, 2024. Pp. 174–202.
 85. Gong J.Z., Lagoo A.S., Peters D. et al. Value of CD23 determination by flow cytometry in differentiating mantle cell lymphoma from chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2001;116(6):893–7. DOI: 10.1309/UQ4N-M5KL-0ANY-YD3G
 86. Palumbo G.A., Parrinello N., Fargione G. et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2009;33(9):1212–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.01.017
 87. Xu Y., McKenna R.W., Kroft S.H. Assessment of CD10 in the diagnosis of small B-cell lymphomas: a multiparameter flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 2002;117(2):291–300. DOI: 10.1309/T88X-71U4-WC0R-2531
 88. Lau H., Nagy A., Atwater S.K. et al. An integrated flow cytometry analysis of 286 mature B cell neoplasms identifies CD13 as a useful marker for diagnostic subtyping. *Int J Lab Hematol* 2018;40(6):715–20. DOI: 10.1111/ijlh.12909
 89. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93(3):431–8. DOI: 10.3324/haematol.11080
 90. Konoplev S., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E. et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124(3):414–20. DOI: 10.1309/3G1X-DX0D-VHBN-VKB4
 91. San Miguel J.F., Vidriales M.B., Ocio E. et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):187–95. DOI: 10.1053/sonc.2003.50074
 92. Paulus A., Chitta K.S., Wallace P.K. et al. Immunophenotyping of Waldenström's macroglobulinemia cell lines reveals distinct patterns of surface antigen expression: potential biological and therapeutic implications. *PLoS One* 2015;10(4):e0122338. DOI: 10.1371/journal.pone.0122338
 93. Hodge L.S., Novak A.J., Grote D.M. et al. Establishment and characterization of a novel Waldenström macroglobulinemia cell line, MWCL-1. *Blood* 2011;117(19):e190–7. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326868
 94. Kriangkum J., Taylor B.J., Treon S.P. et al. Clonotypic IgM V/D/J sequence analysis in Waldenström macroglobulinemia suggests an unusual B-cell origin and an expansion of polyclonal B cells in peripheral blood. *Blood* 2004;104(7):2134–42. DOI: 10.1182/blood-2003-11-4024
 95. Babbage G., Townsend M., Zojer N. et al. IgM-expressing Waldenström's macroglobulinemia tumor cells reveal a potential for isotype switch events *in vivo*. *Leukemia* 2007;21(4):827–30. DOI: 10.1038/sj.leu.2404538
 96. García-Sanz R., Hunter Z.R., Poulain S. et al. New developments in the diagnosis and characterization of Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2023;16(11):835–47. DOI: 10.1080/17474086.2023.2270779
 97. Seegmiller A.C., Xu Y., McKenna R.W. et al. Immunophenotypic differentiation between neoplastic plasma cells in mature B-cell

- lymphoma vs plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2007;127(2):176–81. DOI: 10.1309/SEL22BH45PHUPM8P
98. Hunter Z.R., Branagan A.R., Manning R. et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):246–9. DOI: 10.3816/clm.2005.n.008
99. Pangalis G.A., Kyrtsos M.C., Kontopidou F.N. et al. Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia and other B-cell disorders. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):235–40. DOI: 10.3816/clm.2005.n.006
100. Paiva B., Corchete L.A., Vidriales M.B. et al. The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015;125(15):2370–80. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602565
101. Marti G.E., Rawstron A.C., Ghia P. et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005;130(3):325–32. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05550.x
102. Rosado F.G., Morice W.G., He R. et al. Immunophenotypic features by multiparameter flow cytometry can help distinguish low grade B-cell lymphomas with plasmacytic differentiation from plasma cell proliferative disorders with an unrelated clonal B-cell process. *Br J Haematol* 2015;169(3):368–76. DOI: 10.1111/bjh.13303

Вклад авторов

И.В. Гальцева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
Ю.А. Цой, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.О. Давыдова, А.А. Куликов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Е. Грачев, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.V. Galtseva: research design development, article writing;
Yu.A. Tsoy, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, Yu.O. Davydova, A.A. Kulikov: review of publications on the article topic, article writing;
A.E. Grachev, E.E. Zvonkov, E.N. Parovichnikova: research design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
А.А. Куликов / A.A. Kulikov: <https://orcid.org/0009-0001-0544-6568>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-139-145>



Иммунофенотипические характеристики плазматического клона у пациентов с системным AL-амилоидозом

Н.А. Кашавцева, И.Г. Рехтина, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Т.Н. Обухова, С.М. Куликов, В.А. Суримова, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Нелли Александровна Кашавцева kashchavtseva.n@blood.ru

Иммунофенотипические особенности плазматических клеток (ПК) у пациентов с системным AL-амилоидозом (AL-A) недостаточно охарактеризованы.

Методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии выполнено исследование костного мозга 113 пациентов с впервые диагностированным системным AL-A. Выделяли 3 плотности экспрессии дифференцировочных антигенов: отрицательную – <10 % aberrantных клеток экспрессировали антиген; частичную – 10–90 % клеток; положительную – ≥90 %. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 76 пациентов с AL-A и числом ПК <10 %. Вторую группу составили 25 пациентов с числом ПК >10 %, но без признаков симптоматической множественной миеломы. В 3-ю группу включены 12 пациентов с числом ПК >10 % и симптомокомплексом CRAB (AL-A в сочетании с множественной миеломой). Первую линию терапии по программе, включающей бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, проводили 75 пациентам.

При сопоставлении иммунофенотипа aberrantных ПК каждого пациента посредством тепловой карты не установлено полного совпадения ни в одном случае, что подтверждает уникальность биологии клональных ПК и их высокую гетерогенность. Установлено, что на aberrantных ПК в 95,6 % случаев утрачивалась экспрессия CD19; в 78,6 % – CD45; в 37,5 % – CD81; в 36 % – CD27. У 7,7 % пациентов экспрессировался CD20; у 48,2 % – CD56; у 36,8 % – CD117. У 45 % пациентов выявлена положительная, но низкая (dim) плотность экспрессии CD38. Статистически значимых различий в профиле экспрессии CD19, CD20, CD27, CD38, CD45, CD56, CD117, CD138, CD200, CD319 между группами пациентов не выявлено. Частота экспрессии CD269 (BCMA) на ПК изменялась в зависимости от величины морфологического субстрата. Частичная экспрессия CD269 (BCMA) выявлена у 46,7 % пациентов в 1-й, у 84,7 % во 2-й и у 100 % в 3-й группе ($p = 0,02$). Положительной (в том числе высокой) экспрессии CD269 не выявлено ни у одного пациента с AL-A во всех 3 группах. Установлена отрицательная взаимосвязь экспрессии CD27 и глубины гематологического ответа при терапии с бортезомибом: при отсутствии экспрессии CD27 глубокий гематологический ответ достигнут в 87,5 % случаев, а при положительной экспрессии данного маркера – лишь у 35 % пациентов ($p = 0,02$).

Ключевые слова: AL-амилоидоз, плазматические клетки, иммунофенотип

Для цитирования: Кашавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В. и др. Иммунофенотипические характеристики плазматического клона у пациентов с системным AL-амилоидозом. Онкогематология 2025;20(1):139–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-139-145>

Plasma cell clone immunophenotypic characteristics in patients with systemic AL-amyloidosis

N.A. Kashchavtseva, I.G. Rekhtina, I.V. Galtseva, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, T.N. Obukhova, S.M. Kulikov, V.A. Surimova, L.P. Mendeleva

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

Contacts: Nelly Aleksandrovna Kashchavtseva kashchavtseva.n@blood.ru

Immunophenotypic features of plasma cells (PC) in patients with systemic AL-amyloidosis (AL-A) are not fully characterized.

The bone marrow of 113 patients with first diagnosed systemic AL-A was studied by 10-color flow cytofluorimetry. Three densities of differentiation antigen expression were distinguished: negative – less than 10 % of aberrant cells expressed antigen, partial – 10–90 % of cells expressed antigen, positive – more than 90 % of cells expressed antigen.

Patients were divided into three groups. Group 1 included 76 patients with AL-A and a PC count of less than 10 %. The second group consisted of 25 patients with a PC count greater than 10 % but without evidences of symptomatic multiple myeloma. The third group included 12 patients with a PC count greater than 10 % and symptomatic CRAB (AL-A combined with multiple myeloma). 75 patients received first-line therapy, including bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone.

When comparing the immunophenotype of aberrant PCs of each individual patient by means of a heat map, no complete match was found in any case, which confirms the uniqueness of clonal PC biology and their high heterogeneity. It was found that aberrant PCs lost expression of CD19 in 95.6 % of cases, CD45 in 78.6 % of patients, CD81 in 37.5 %, and CD27 in 36 %. CD20 was expressed in 7.7 % of patients, CD56 in 48.2 %, and CD117 in 36.8 %. A positive but low (dim) density of CD38 expression was detected in 45 % of patients. There were no statistically significant differences in the expression profile of CD19, CD20, CD27, CD38, CD45, CD56, CD117, CD138, CD200, and CD319 between the patient groups. The frequency of CD269 (BCMA) expression on PC varied depending on the size of the morphologic substrate. Partial expression of CD269 (BCMA) was detected in 46.7 % of patients in group 1; 84.7 % in group 2 and 100 % in group 3 ($p = 0.02$). No positive, including high, CD269 expression, was detected in any AL-A patient in all three groups. A negative correlation of CD27 expression with the depth of hematologic response on therapy with bortezomib was established: in the absence of CD27 expression, a deep hematologic response was achieved in 87.5 % of cases, and with positive expression of this marker in only 35 % of patients ($p = 0.02$).

Keywords: AL-amyloidosis, plasma cells, immunophenotype

For citation: Kashchavtseva N.A., Rekhtina I.G., Galtseva I.V. et al. Plasma cell clone immunophenotypic characteristics in patients with systemic AL-amyloidosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):139–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-139-145>

Введение

Морфологический субстрат при системном AL-амилоидозе (AL-A), как и при других плазмоклеточных неоплазиях, представлен aberrантными плазматическими клетками (ПК) в костном мозге. При этом число ПК в костном мозге у пациентов с AL-A может широко варьировать и не рассматривается в качестве диагностического критерия. В большинстве (60–70 %) случаев число ПК составляет <10 % от всех ядросодержащих клеток в костном мозге, т. е. соответствует субстрату моноклональной гаммапатии [1, 2]. В подобных случаях метод проточной цитофлуориметрии костного мозга приобретает важное диагностическое значение, так как позволяет подтвердить плазмоклеточную неоплазию на основе определения кластеров дифференцировочных антигенов (CD) в aberrантном сочетании.

Исследования иммунофенотипа ПК при AL-A немногочисленны и, как правило, выполнены на малых выборках пациентов с небольшим числом исследуемых маркеров [3–5]. В сравнении с иммунофенотипом нормальных ПК при AL-A утрачивается экспрессия таких дифференцировочных антигенов, как CD19 – в 92 % случаев, CD45 – в 83 %, CD27 – в 67 %, CD81 – в 48 %; выраженность экспрессии CD38 снижается в 42 % случаев; напротив, появляется экспрессия таких антигенов, как CD117 – в 29 % случаев, CD20 – в 38–42 %, CD56 – в 50 % [3–6].

Частоту и выраженность экспрессии таких маркеров, как CD200, CD269 (BCMA), у пациентов с AL-A ранее не изучали. Вместе с тем антиген CD269 (BCMA) является мишенью для уже используемых в клинической практике терапевтических подходов.

Особый научный и практический интерес представляет сравнение иммунофенотипа ПК при разной

величине морфологического субстрата, который может соответствовать как моноклональной гаммапатии (<10 % ПК в костном мозге), так и множественной миеломе (ММ) (>10 % ПК). Не исключено, что увеличение числа клональных ПК сопровождается появлением новых дифференцировочных антигенов.

В ряде исследований показано, что эффективность терапии AL-A различается при определенных биологических параметрах ПК. В частности, при t(11;14) эффективность терапии ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами ниже, чем при отсутствии этой aberrации [7–9]. Исследования по сопоставлению иммунофенотипа ПК с клиническими данными единичны, и результаты нельзя считать окончательными. Тем не менее отсутствие CD27 у пациентов с AL-A сопряжено с более частым достижением глубокого гематологического ответа (68 % против 36 %; $p = 0,01$) и большей общей выживаемостью [10].

Цель исследования – определить частоту и степень экспрессии стандартных и дополнительных (CD200, CD269) антигенов на aberrантных ПК у пациентов с системным AL-A в зависимости от величины опухолевого субстрата и сопоставить иммунофенотипические характеристики ПК с эффективностью индукционной терапии 1-й линии по бортезомибсодержащим программам.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 113 пациентов (53 мужчины и 60 женщин) с впервые диагностированным системным AL-A в возрасте 34–75 лет (медиана – 60 лет). Число ПК определяли на основании результатов цитологического и гистологического исследований костного мозга, при этом учитывали максимальное значение. В зависимости от числа ПК,

а также признаков симптоматической ММ (симптомокомплекс CRAB) пациенты разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 76 пациентов с AL-А и числом ПК <10 %. Вторую группу составили 25 пациентов с числом ПК >10 %, но без признаков симптоматической ММ. В 3-ю группу включены 12 пациентов с числом ПК >10 % и симптомокомплексом CRAB (AL-А в сочетании с ММ).

Исследование иммунофенотипа ПК костного мозга выполняли методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии на цитометре CytoFLEX B5R3V518. Материалом исследования являлся костный мозг объемом ≤2 мл.

На ПК определяли экспрессию следующих дифференцировочных антигенов: CD19, CD20, CD27, CD38, CD45, CD56, CD138, CD200, CD269, CD319. Аберрантными считали ПК при наличии аномальной экспрессии не менее 4 маркеров. Плотность экспрессии CD-антигена на аберрантных ПК определяли в сравнении с нормальными клетками. Для оценки каждого CD-антигена аберрантных ПК использовали свою отрицательную контрольную популяцию клеток (нормальные ПК, лимфоциты, естественные киллеры, тучные клетки), не экспрессирующую исследуемый антиген. Экспрессию антигена считали отрицательной (–), если <10 % аберрантных ПК находились вне региона отрицательной контрольной популяции; частично-положительной (–/+) – если 10–50 % аберрантных ПК экспрессировали антиген с большей плотностью, чем отрицательная контрольная популяция; частично-отрицательной (+/–) – если >50 % аберрантных ПК экспрессировали антиген с большей плотностью, чем отрицательная контрольная популяция, но на остальных 10–50 % аберрантных ПК плотность экспрессии антигена такая же, как в отрицательной контрольной популяции. Пациенты с наличием частично-положительной или частично-отрицательной экспрессии антигенов на аберрантных ПК объединены в одну группу. Положительной считали экспрессию, когда ≥90 % аберрантных ПК имели плотность экспрессии антигена больше, чем на отрицательной контрольной популяции. Положительная экспрессия антигенов охарактеризована такими терминами, как «низкая» (dim), «нормальная» (+), «высокая» (high), по сравнению с нормальными ПК (наиболее близкий к опухолевой популяции аналог среди нормальных клеток) или одной из нормальных популяций, экспрессирующих соответствующий антиген (лимфоциты, естественные киллеры, тучные клетки), в случае если нормальные ПК отсутствовали. Таким образом, мы выделяли 3 варианта экспрессии CD-антигенов на аберрантных ПК: отрицательная (–), частичная (–/+ или +/-), положительная. Положительную экспрессию характеризовали по 3 степеням экспрессии: низкая (dim), нормальная (+), высокая (high).

До начала лечения 60 пациентам выполняли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ*

hybridization, FISH) с ДНК-зондами на наличие хромосомной aberrации t(11,14). Для выделения ПК при их числе <10 % использовали метод магнитной селекции.

Первую линию терапии по программе VCD (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид) проводили 75 пациентам. Для остальных использовали другие схемы терапии. Гематологический и органный (клинический) ответ на терапию оценивали в соответствии с международными критериями [11, 12]. Глубоким гематологическим ответом считали достижение полной и очень хорошей частичной ремиссии.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SAS 9.4. Использовали классические методы описательной статистики и частотного анализа (анализ таблиц сопряженности). Под диапазоном подразумевали размах показателей выборки. Для анализа таблиц использовали χ^2 -критерий. Критический уровень значимости приняли равным 0,05.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 60 (34–75) лет. Наиболее частым вовлеченным в патологический процесс органом были почки (у 86 % пациентов). Вовлечение в системный процесс сердца диагностировали в 78 % случаев, печени – в 24 %. Реже наблюдали поражение периферической нервной системы, мягких тканей, легких (в 13; 12 и 8 % случаев соответственно). У большинства (89 (79 %)) пациентов преобладала моноклональная секреция свободных легких цепей λ , у остальных 24 (21 %) выявлена секреция свободных легких цепей κ . Малоизмеряемый AL-А (разница между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями <50 мг/л) диагностирован у 29 (26 %) больных (табл. 1).

При сравнении числа ПК (по результатам стандартных методов исследования – миелограммы и трепанобиоптата) в группах пациентов с числом ПК >10 % (2-я и 3-я) статистически значимых различий не получено: медиана 11 % (0–22) и 17 % (10–41) соответственно ($p = 0,243$), хотя отмечена тенденция к увеличению числа ПК у пациентов с сочетанием AL-А и ММ.

По данным проточной цитофлуориметрии статистически значимые различия в относительном содержании аберрантных ПК получены только между 1-й и 2-й ($p_1 = 0,001$), 1-й и 3-й группами ($p_2 < 0,001$) и отсутствовали между 2-й и 3-й ($p_3 = 0,243$) группами. Медиана доли аберрантных ПК от всех клеток костного мозга в 1-й группе составила 0,5 % (0,002–6,4); во 2-й – 2,4 % (0,008–21,3); в 3-й – 4,9 % (0,06–33,4). Доля аберрантных ПК от всех ПК в 1-й группе также была меньше, чем во 2-й и 3-й, и составила 82,2 % (2,8–99,3); 96,6 % (15,4–99,5); 97,7 % (36,8–99,9) ($p_1 = 0,018$; $p_2 = 0,001$; $p_3 = 0,642$) соответственно.

При сопоставлении иммунофенотипа аберрантных ПК каждого пациента посредством тепловой карты не установлено полного совпадения ни в одном случае,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с системным AL-амилоидозом ($n = 113$)Table 1. Main characteristics of patients with systemic AL-amyloidosis ($n = 113$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	60 (34–75)
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	53 60
Тип вовлеченной СЛЦ, n (%): Type of FLC involved, n (%): λ κ	89 (79) 24 (21)
Медиана вовлеченной СЛЦ (диапазон), мг/л: Median FLC involved (range), mg/L: λ κ	182 (8,68–4930) 148 (23,9–1120)
Медиана dСЛЦ (диапазон), мг/л Median dFLC (range), mg/L	163 (2,6–4906)
Число пациентов с малоизмеряемым системным AL-амилоидозом (dСЛЦ <50 мг/л), n (%) Number of patients with low-measurable systemic AL-amyloidosis (dFLC <50 mg/L), n (%)	29 (26)
Медиана числа вовлеченных органов (диапазон) Median number of organs involved (range)	2 (1–5)
Вовлечение органов, n (%): Involvement of organs, n (%): сердце heart почки kidneys печень liver нервная система nervous system мягкие ткани soft tissues легкие lungs	88 (78) 97 (86) 27 (24) 15 (13) 13 (12) 9 (8)
Медиана числа плазматических клеток в костном мозге (диапазон), %: Median number of plasma cells in bone marrow (range), %: 1-я группа group 1 2-я группа group 2 3-я группа group 3	3,9 (0–8,6) 11 (10–22) 17 (10–41)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; dСЛЦ – разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ.**Note.** FLC – free light chains; dFLC – difference between involved and uninvolved FLCs.

что подтверждает уникальность биологии клональных ПК и их высокую гетерогенность (рис. 1).

При подсчете признаков аберрантности ПК в виде утраты дифференцировочных антигенов, характерных для нормальных ПК, установлено, что в 95,6 % случаев утрачивался CD19; в 78,6 % – CD45; в 37,5 % – CD81. Наряду с этим у 7,7 % пациентов на ПК экспрессировался CD20; у 48,2 % – CD56; у 36,8 % – CD117. На нормальных ПК эти антигены не экспрессируются. Положительная экспрессия CD27 была на аберрантных ПК реже: лишь у 64,7 % пациентов с AL-A (на нормальных ПК определяется в 100 % случаев). У 45 % пациентов выявлена положительная, но низкая (dim) плотность экспрессии CD38 (рис. 2).

При анализе иммунофенотипических параметров в зависимости от величины опухолевого субстрата выявлены особенности иммунофенотипа. В частности, CD269 (BCMA) экспрессировался на ПК статистически значимо чаще при их числе >10 %. Плотность экспрессии CD269 (BCMA) во всех группах характеризовалась как частичная. Частичная экспрессия CD269 (BCMA) выявлена у 46,7 % пациентов в 1-й, у 84,7 % во 2-й и у 100 % в 3-й группе ($p = 0,02$). Положительной (в том числе высокой) экспрессии CD269 не выявлено ни у одного пациента с AL-A во всех 3 группах.

Статистически значимых различий в профиле экспрессии CD19, CD20, CD27, CD38, CD45, CD56, CD117, CD138, CD200, CD319 между группами пациентов не выявлено.

При цитогенетическом исследовании методом FISH t(11;14) выявлена у 31 (51,7 %) пациента. При сравнении иммунофенотипических параметров установлено, что у пациентов с t(11;14) чаще определяли положительную экспрессию антигенов CD27 ($p = 0,04$) и CD81 ($p = 0,02$), а также частичную или положительную экспрессию CD20 ($p = 0,025$) (табл. 2).

По результатам многофакторного анализа подтверждена значимая связь сочетания частичной или положительной экспрессии CD20 и CD27 с наличием t(11;14) ($p = 0,03$; площадь под кривой модели 70 %).

Частота достижения глубокого гематологического ответа при терапии Vcd не различалась в 3 группах и составила соответственно 46; 50; 55 % ($p = 0,249$). Выявлена статистически значимая связь экспрессии CD27 на аберрантных ПК с частотой достижения глубокого гематологического ответа на терапию Vcd. У пациентов с отсутствием экспрессии CD27 глубокий гематологический ответ достигнут в 87,5 % случаев, а при положительной экспрессии данного маркера – лишь у 35 % пациентов ($p = 0,02$).

При сопоставлении других исследуемых дифференцировочных антигенов значимой ассоциации с гематологическим ответом не выявлено.

Обсуждение

Полученные данные подтвердили достаточно известный факт: у большинства пациентов с AL-A

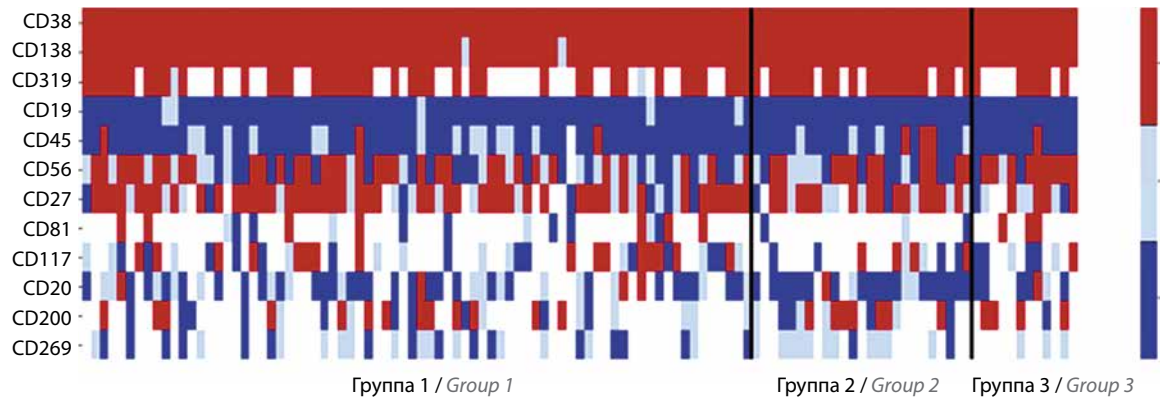


Рис. 1. Тепловая карта. Каждый столбец соответствует отдельному пациенту, а цвета — плотности экспрессии CD-антигенов на aberrантных плазматических клетках (ПК) в костном мозге пациентов с системным AL-амилоидозом. Группа 1 — число ПК <10 %; группа 2 — >10 % без множественной миеломы; группа 3 — системный AL-амилоидоз + множественная миелома; 1 — отрицательная (–) экспрессия; 2 — частичная (–/+ или +/-) экспрессия; 3 — положительная (dim/+ /high)

Fig. 1. Heatmap. Each bar corresponds to an individual patient, and the different colors represent the densities of CD antigen expression on aberrant plasma cells (PC) in bone marrow from patients with systemic AL-amyloidosis. Group 1 — number of PCs <10 %; group 2 — >10 % without multiple myeloma; group 3 — systemic AL-amyloidosis + multiple myeloma; 1 — negative (–) expression; 2 — partial (–/+ or +/-) expression; 3 — positive (dim/+ /high)

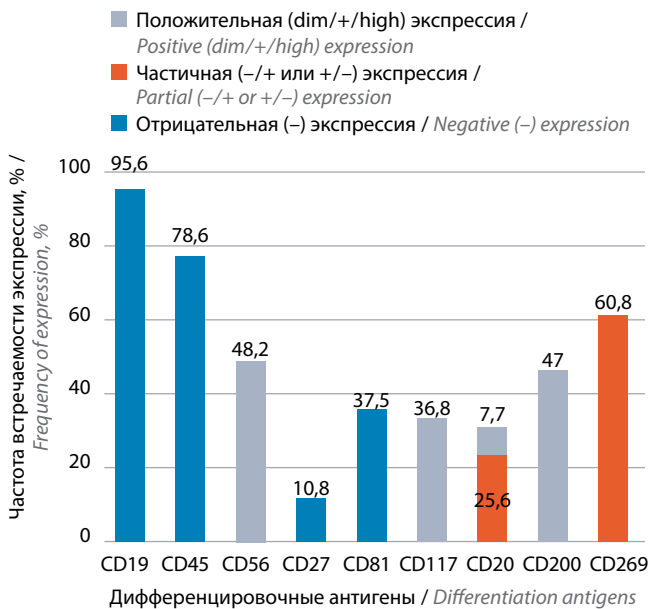


Рис. 2. Частота встречаемости и плотность экспрессии CD-антигенов, характерных для aberrантных плазматических клеток, у пациентов с системным AL-амилоидозом (n = 113)

Fig. 2. Frequency and expression density of CD-antigen characteristic of aberrant plasma cells in patients with systemic AL-amyloidosis (n = 113)

(60–70 %) число ПК в костном мозге составляет <10 %, что соответствует морфологическому субстрату при моноклональной гаммапатии [1, 2]. У остальных 30–40 % пациентов число ПК составляет >10 %, и лишь при наличии симптомокомплекса CRAB диагностируют сопутствующую ММ. При этом, по полученным данным, не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с числом ПК >10 % в зависимости от наличия или отсутствия признаков симптоматической ММ. Таким образом, различие в морфологическом субстрате между 2 плазмноклеточными заболеваниями (AL-A и ММ) заключается не в количестве ПК, а в их биологических параметрах.

Результаты исследования иммунофенотипических маркеров ПК показали, что у большинства (80–90 %) пациентов характерным для aberrантности признаком явилась утрата антигенов CD19 и CD45. Однако, согласно международным критериям, отсутствие экспрессии только этих 2 маркеров недостаточно для диагностики aberrантности клона ПК, так как в редких случаях CD19 и CD45 могут отсутствовать на нормальных ПК [13, 14]. В нашем исследовании критерием aberrантности было наличие аномальной экспрессии не менее 4 антигенов по сравнению с нормальными ПК.

Неожиданным результатом исследования оказалось определение высокой гетерогенности и уникальности иммунофенотипа патологического клона ПК. Иммунофенотип ПК одного пациента с AL-A по всем 10 исследуемым антигенам не совпадал с другим пациентом ни в одном случае. Полученные результаты по каждому антигену отличались от ранее опубликованных. По нашим данным, экспрессия CD20 (положительная) наблюдалась существенно реже (7,7 % случаев), чем в других исследованиях (38–42 %) [3]. Частота экспрессии CD27 была почти вдвое больше (65 % случаев), чем по данным литературы (33 %) [3].

В связи с появлением новых препаратов для лечения ММ, направленных на ВСМА-антиген, встает вопрос об эффективности подобного подхода и к лечению AL-A. Для этого мы изучили частоту и плотность экспрессии антигена CD269 (ВСМА) в зависимости от числа ПК в костном мозге при AL-A. Установлено, что частота экспрессии CD269 (ВСМА) на ПК изменяется в зависимости от величины морфологического субстрата и почти в 2 раза увеличивается при числе ПК >10 %. Лишь при сочетании AL-A и ММ в 100 % случаев на aberrантных ПК наблюдали экспрессию CD269 (ВСМА). У всех пациентов наблюдали лишь частичную экспрессию, положительной (в том числе высокой) экспрессии CD269 (ВСМА) не выявлено ни у одного пациента

Таблица 2. Частота и степень экспрессии антигенов CD27, CD20, CD81 на aberrantных плазматических клетках в зависимости от t(11;14)
Table 2. Frequency and extent of CD27, CD20, CD81 expression on aberrant plasma cells as a function of t(11;14)

CD-антиген CD antigen	Степень экспрессии Extent of expression	Частота экспрессии, % Expression frequency, %		p
		при отсутствии t(11;14) (n = 29) in the absence of t(11;14) (n = 29)	при наличии t(11;14) (n = 31) in presence of t(11;14) (n = 31)	
CD27	Отрицательная (–) Negative (–)	18,6	4,3	0,04
	Частичная (–/+ или +/–) Partial (–/+ or +/–)	33,3	21,7	
	Положительная (dim+/high) Positive (dim+/high)	48,1	74	
CD20	Отрицательная (–) Negative (–)	82,6	50	0,025
	Частичная (–/+ или +/–) или положительная (dim+/high) Partial (–/+ or +/–) or positive (dim+/high)	17,4	50	
CD81	Отрицательная (–) Negative (–)	50	0	0,02
	Частичная (–/+ или +/–) Partial (–/+ or +/–)	20	33,3	
	Положительная (dim+/high) Positive (dim+/high)	30	66,7	

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами пациентов.

Note. p – statistical significance of differences between patient groups.

с AL-A во всех 3 группах. Возможно, что эффективность терапии, направленной на BCMA-антиген, при AL-A будет ниже, чем при MM. Не исключено, что перед назначением подобной терапии целесообразно оценивать экспрессию CD269 (BCMA) у каждого пациента с AL-A. Дальнейшие клинические исследования дадут окончательные ответы на эти вопросы.

У большинства пациентов с AL-A (59–62 %) выявляют t(11;14) [8, 9]. Показано, что при t(11;14) положительная экспрессия CD27 выявлена значительно

чаще, чем при ее отсутствии. Результаты исследования подтвердили опубликованные ранее данные об отрицательной связи экспрессии этого антигена с частотой глубокого гематологического ответа при терапии по бортезомибсодержащим программам.

Заключение

Данные исследования основных иммунофенотипических характеристик ПК расширили наше понимание биологических особенностей плазматического клона при системном AL-A.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muchtar E., Dispenzieri A., Kumar S.K. et al. Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. *Leukemia* 2017;31(1):92–9. DOI: 10.1038/leu.2016.140
- Kourelis T.V., Kumar S.K., Gertz M.A. et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4319–24. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.8499
- Chatterjee G., Gujral S., Subramanian P.G., Tembhare P.R. Clinical relevance of multicolour flow cytometry in plasma cell disorders. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017;33(3):303–15. DOI: 10.1007/s12288-017-0822-z
- Diao X., Li J., Ouyang J. et al. Flow cytometry-based immunophenotypic analysis of primary systemic light chain amyloidosis. *Oncol Lett* 2017;13(4):2691–7. DOI: 10.3892/ol.2017.5767
- Deshmukh M., Elderfield K., Rahemtulla A., Naresh K.N. Immunophenotype of neoplastic plasma cells in AL amyloidosis. *J Clin Pathol* 2009;62(8):724–30. DOI: 10.1136/jcp.2009.065474
- Kumar S., Kimlinger T., Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23(3):433–51. DOI: 10.1016/j.beha.2010.09.002
- Muchtar E., Dispenzieri A., Kumar S.K. et al. Interphase fluorescence *in situ* hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia* 2017;31(7):1562–9. DOI: 10.1038/leu.2016.369
- Bochtler T., Hegenbart U., Kunz C. et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. *Blood* 2016;128(4):594–602. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676361

9. Bochtler T., Hegenbart U., Kunz C. et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol* 2015;33(12):1371–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4947
10. Sachchithanatham S., Baginska A., Rowczenio D. et al. Use of plasma cell immunophenotype as prognostic markers in patients with systemic AL amyloidosis. *Blood* 2013;122(21):3120. DOI: 10.1182/blood.v122.21.3120.3120
11. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Systemic light chain amyloidosis, version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2023;21(1):67–81. DOI: 10.6004/jncn.2023.0001
12. Shen K.N., Miao H.L., Zhang C.L. et al. Posttreatment dFLC less than 10 mg/L predicts superior organ response and longer time to next treatment in newly diagnosed light-chain amyloidosis patients treated with bortezomib. *Leuk Lymphoma* 2021;62(4):874–82. DOI: 10.1080/10428194.2020.1849675
13. Arroz M., Came N., Lin P. et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):31–9. DOI: 10.1002/cyto.b.21228
14. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(1):61–72. DOI: 10.1002/cyto.b.21265

Вклад авторов

Н.А. Кашавцева: сбор, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.Г. Рехтина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;
И.В. Гальцева: написание текста статьи, руководство лабораторной частью исследования;
Н.М. Капранов, К.А. Никифорова: интерпретация иммунофенотипа аберрантных плазматических клеток методом многоцветной проточной цитофлуориметрии;
Т.Н. Обухова: интерпретация данных флуоресцентной гибридизации *in situ* с ДНК-зондами на наличие хромосомной аберрации t(11,14);
С.М. Куликов, В.А. Суримова: статистический анализ полученных данных;
Л.П. Менделеева: научное консультирование, редактирование и окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

N.A. Kashchavtseva: data collection, analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;
I.G. Rekhtina: design development, data analysis, article writing and editing;
I.V. Galtseva: article writing, supervision of the laboratory part of the study;
N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova: interpretation of aberrant plasma cells immunophenotype by multicolor flow cytometry;
T.N. Obukhova: interpretation of fluorescence *in situ* hybridization data with DNA probes for the presence of chromosomal aberration t(11,14);
S.M. Kulikov, V.A. Surimova: statistical analysis;
L.P. Mendeleva: scientific consulting, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Кашавцева / N.A. Kashchavtseva: <https://orcid.org/0009-0001-9235-7853>
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000000241197175>
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
В.А. Суримова / V.A. Surimova: <https://orcid.org/0009-0004-0323-1493>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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 локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на выполнение стеральной пункции и забор костного мозга для исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent for sternal puncture and bone marrow sampling for research.

Нетупитант/палоносетрон в комбинации с дексаметазоном в качестве профилактики тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования: опыт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, В.О. Саржевский, В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Мамедова, Ю.В. Протопопова, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Никита Евгеньевич Мочкин nickmed@yandex.ru

Цель исследования – оценить способность нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Материалы и методы. Пациенты старше 18 лет, которым диагностирована множественная миелома и запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с критериями Международной рабочей группы, получили профилактику тошноты и рвоты с помощью комбинации нетупитанта/палоносетрона (однократно 300 мг нетупитанта и 0,5 мг палоносетрона за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день)) и дексаметазона (12 мг в –3-й день и 8 мг в –2...0-й дни). Метоклопрамид использовали при необходимости в качестве терапии «спасения». Эпизоды тошноты и рвоты регистрировали на протяжении 12 дней после инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Выраженность тошноты и рвоты фиксировали с помощью цифровой оценочной шкалы согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 4.03. Первичной конечной точкой была частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Вторичными конечными точками были частота полного ответа в острую (0–24 ч) и отсроченную (25–120 ч) фазы от начала введения мелфалана. Также оценивали профиль токсичности нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном. В исследование включены 20 пациентов. Медиана возраста составила 53,5 (37–67) года.

Результаты. Профилактика тошноты и рвоты с помощью нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном продемонстрировала высокую эффективность. Первичная конечная точка достигнута у 70 % пациентов в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Полный ответ в острую фазу составил 70 % (14 пациентов), в отсроченную – 95 % (19 пациентов). Тошнота и рвота I степени отмечены у 70 % (14 пациентов), II степени – у 30 % (6 пациентов), III–IV степени не зарегистрировано. Потребность в терапии «спасения» с помощью метоклопрамида составила 30 % (6 пациентов).

Заключение. Впервые в российской реальной практике оценена способность нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мелфалан, тошнота, рвота, нетупитант, палоносетрон

Для цитирования: Мочкин Н.Е., Шорохов Н.С., Саржевский В.О. и др. Нетупитант/палоносетрон в комбинации с дексаметазоном в качестве профилактики тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым

запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования: опыт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Онкогематология 2025;20(1):146–53.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-146-153>

Netupitant/palonosetron with dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience

N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, V.O. Sarzhevskiy, V.S. Bogatyrev, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsyn, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, A.A. Mamedova, Yu.V. Protopopova, V.Ya. Melnichenko

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Nikita Evgenievich Mochkin nickmed@yandex.ru

Aim. To assess efficacy of netupitant/palonosetron with dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in 20 patients with multiple myeloma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. The inclusion criteria were patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of multiple myeloma, eligible for transplantation and a favorable response (according to the International Myeloma Working Group criteria after induction therapy). Netupitant/palonosetron was administered at a dose of 1 capsule (300 mg netupitant; 0.5 mg palonosetron) 1 h before the start of chemotherapy conditioning (day –3) and dexamethasone was administered at day –3 (12 mg), day –2...0 (8 mg). Intravenous metoclopramide 10 mg was used as a rescue antiemetic when needed. Patients were evaluated every day for up to 12 days after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The primary endpoint was the rate of complete response (no emesis and no rescue medication during 120 h after conditioning). Secondary endpoints were defined as the rate of complete response during the acute phase (0–24 h) and delayed phase (25–120 h) from the start of high-dose melphalan. The safety of combination was also evaluated. 20 patients were included. The median age was 53.5 (37–67) years.

Results. Netupitant/palonosetron with dexamethasone prophylaxis showed a high efficacy in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting during the high-dose melphalan conditioning period. The primary outcome was largely achieved with a complete response observed in 14 (70 %) patients at 120 h. The complete response rate during the acute phase was 70 % ($n = 14$). During the delayed phase, the complete response rate was 95 % ($n = 19$). Grade 1 nausea and vomiting were experienced by 70 % of the patients, grade 2 – by 30 % of patients. No patients had grade 3–4 nausea or vomiting. Intravenous metoclopramide 10 mg was used in 30 % (6 patients).

Conclusion. Firstly in Russia we assess efficacy of netupitant/palonosetron with dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in 20 patients with multiple myeloma who received high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, melphalan, nausea, vomiting, netupitant, palonosetron

For citation: Mochkin N.E., Shorokhov N.S., Sarzhevskiy V.O. et al. Netupitant/palonosetron with dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1): 146–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-146-153>

Введение

Высокоэметогенная химиотерапия широко используется в качестве предтрансплантационного кондиционирования перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при множественной миеломе (ММ) [1]. Среди побочных эффектов данного лечения тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ТРВХ), больше всего влияют на качество жизни. Тошноту отмечают >50 % пациентов, которым проводится ауто-ТГСК [2]. Проблема контроля ТРВХ при проведении ауто-ТГСК далека от решения [3]. Причина возникновения ТРВХ в процессе выполнения ауто-ТГСК связана с множеством факторов, к которым можно отнести пол, возраст,

число предшествующих линий химиотерапии, использование профилактических антибиотиков и наркотических анальгетиков при мукозитах [4, 5]. На частоту и выраженность ТРВХ также влияют факторы, связанные с лечением основного заболевания. К ним относят режим предтрансплантационного кондиционирования, способ введения, дозировку, режим введения и дополнительные эффекты некоторых цитостатиков [6]. Неконтролируемая ТРВХ может быть чрезвычайно опасна для пациента и способна приводить к метаболическим нарушениям, таким как дегидратация, электролитный дисбаланс, недоедание, и, следовательно, препятствовать соблюдению пациентами жизненно важных рекомендаций.

Мелфалан остается наиболее часто используемым препаратом для проведения предтрансплантационного кондиционирования как при аллогенной, так и при ауто-ТГСК. Это связано с его миелоаблативным алкилирующим эффектом [7]. ММ остается главным показанием для выполнения ауто-ТГСК в мире [8, 9]. Текущий стандарт выполнения ауто-ТГСК при ММ предполагает назначение высоких доз мелфалана (200 мг/м^2) за исключением пациентов старше 70 лет и со значимой патологией почек, которым мелфалан назначается в сниженной дозе (140 мг/м^2) [10, 11]. Несмотря на то что мелфалан используется для проведения предтрансплантационного кондиционирования на протяжении десятилетий, данные о его влиянии на вероятность развития тошноты и рвоты разрозненны и немногочисленны [12]. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) недавно были дополнены мелфаланом в дозе $\geq 140 \text{ мг/м}^2$ как схемой высокого эметогенного потенциала и $< 140 \text{ мг/м}^2$ как схемой умеренного эметогенного потенциала [13].

Палоносетрон в комбинации с апрепитантом, низкими дозами дексаметазона и оланзапином использовался для профилактики тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым выполнялась ауто-ТГСК [14–16]. Наряду с низкой частотой острой рвоты (0–41 %) исследователи отмечали высокую частоту отсроченной рвоты (12–66 %), несмотря на адекватную профилактику [17, 18]. В работе A. Tendas и соавт. показано, что 3-компонентная схема (апрепитант + антагонист серотониновых рецепторов (5HT3RA) + дексаметазон) превосходит по эффективности 2-компонентную (антагонист серотониновых рецепторов (5HT3RA) + дексаметазон) без увеличения частоты побочных эффектов при проведении ауто-ТГСК с помощью мелфалана у пациентов с ММ [12].

Нетупитант/палоносетрон (НЕПА) — первая пероральная фиксированная комбинация высокоселективного антагониста нейрокининового рецептора 1 (NK1) и антагониста серотониновых рецепторов (5HT3RA) 2-го поколения (палоносетрон). НЕПА показала преимущество в профилактике ТРВХ у пациентов, которым проводилась химиотерапия с включением цисплатина, антрациклинов и циклофосфамида [19, 20].

Исследования, посвященные эффективности НЕПА в профилактике тошноты и рвоты у пациентов, получающих ауто-ТГСК, немногочисленны. N. Di Renzo и соавт. опубликовали результаты использования НЕПА без дексаметазона у 82 пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК по поводу неходжкинских лимфом [21]. V. Arolito и соавт. приводят данные 70 пациентов, которым назначена комбинация НЕПА и дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК [22]. B. Loteta и соавт. оценивали эффективность НЕПА без дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК

[23]. В российской клинической практике данные об эффективности НЕПА в различных комбинациях для профилактики тошноты и рвоты у пациентов, которым выполняется ауто-ТГСК с применением мелфалана, отсутствуют.

Цель исследования — оценить способность НЕПА в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым запланировано выполнение ауто-ТГСК с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности НЕПА в комбинации с дексаметазоном для профилактики острой и отсроченной ТРВХ у пациентов, получающих высокодозный мелфалан с последующей ауто-ТГСК. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали форму информированного согласия в соответствии с нормативными требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

Пациенты

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, диагностированная ММ, возможность выполнения ауто-ТГСК, показания к выполнению ауто-ТГСК (в соответствии с критериями Международной рабочей группы), статус 0–3 согласно Всемирной организации здравоохранения.

Лечение

Все пациенты получали бортезомибсодержащие протоколы индукции (преимущественно в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD)). Мобилизацию периферических кроветворных стволовых клеток осуществляли с помощью циклофосфамида ($1,5\text{--}2 \text{ г/м}^2$), цитарабина (400 мг/м^2 в 1–3-й дни) или этопозида (375 мг/м^2 в 1–2-й дни). На этапе ауто-ТГСК пациенты находились в режиме изоляции в специализированных боксированных палатах. Всем пациентам установлен центральный венозный катетер. Кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 проводили в –3...–2-й дни в течение 30 мин, реинфузию периферических кроветворных стволовых клеток — в 0-й день. В период аплазии осуществляли профилактику инфекционных осложнений ацикловиром (200 мг 3 раза в сутки), ко-тримоксазолом (480 мг 2 раза в сутки) и флуконазолом (100 мг 2 раза в сутки). В соответствии с локальными стандартами учреждения антибактериальную профилактику не назначали. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (филграстим) назначали с 4-го дня в дозе 5 мкг/кг .

Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов выполняли для поддержания уровня гемоглобина >80 г/л и тромбоцитов $>20 \times 10^9$ /л или при возникновении симптоматической анемии и синдрома кровоточивости. Время до восстановления уровня нейтрофилов определяли как интервал между 0-м и первыми 3 последовательными днями, когда число нейтрофилов превышало $0,5 \times 10^9$ /л. Время до восстановления уровня тромбоцитов определяли как интервал между 0-м и первым днем, когда уровень тромбоцитов превышал 20×10^9 /л без трансфузий тромбоцитов в предшествующие 7 дней.

Профилактика тошноты и рвоты

Нетупитант/палонсетрон назначали в дозе 1 капсула однократно (300 мг нетупитанта и 0,5 мг палонсетрона) за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день), дексаметазон назначали в дозе 12 мг в –3-й день и 8 мг в –2...0-й дни. Метоклопрамид использовали в качестве терапии «спасения» при необходимости. Всем пациентам также проводили криопротекцию слизистой полости рта.

На протяжении 12 дней после инфузии периферических кроветворных стволовых клеток регистрировали эпизоды тошноты и рвоты. С помощью цифровой оценочной шкалы также фиксировали выраженность тошноты. Степень выраженности классифицировали согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 4.03.

Конечные точки и статистический анализ

Первичной конечной точкой была частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Вторичными конечными точками были частота полного ответа в острую (0–24 ч) и отсроченную (25–120 ч) фазы от начала введения мелфалана. Также оценивали профиль токсичности НЕПА. Качественные данные представлены в виде частот и процентных соотношений и оценены с использованием χ^2 -критерия. Анализ проводили с помощью IBM SPSS Statistics для Windows (версия 19.0, IBM Corp.).

Результаты

В исследование включены 20 пациентов (табл. 1). Медиана возраста составила 53,5 (37–67) года. Девять (45 %) пациентов были мужчинами; статус ≤ 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) зарегистрирован у 19 (95 %). Медиана массы тела составила 76 (56–108) кг. Смертность, обусловленная ауто-ТГСК, не зарегистрирована. Профилактика ТРВХ комбинацией НЕПА и дексаметазона продемонстрировала высокую эффективность. Первичная конечная точка (полный ответ – без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») достигнута у 70 % пациентов

в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Полный ответ в острую фазу составил 70 % (14 пациентов), в отсроченную – 95 % (19 пациентов) (рис. 1). Тошнота и рвота I степени отмечены у 70 % (14 пациентов), II степени – у 30 % (6 пациентов), III–IV степени не зарегистрировано (рис. 2). Потребность в терапии «спасения» с помощью метоклопрамида составила 30 % (6 пациентов).

Обсуждение

Неконтролируемые тошнота и рвота остаются значимой проблемой для пациентов, получающих химиотерапию. При неэффективной профилактике они могут привести к серьезным осложнениям, таким как снижение массы тела, электролитные нарушения, дегидратация и слабость. Все эти осложнения значительно влияют на качество жизни пациентов. Профилактика ТРВХ представляется серьезным вызовом для специалиста, поскольку имеющиеся рекомендации сложны для применения [24–26]. На протяжении последних лет проведено несколько клинических исследований, посвященных оценке эффективности 3-компонентной схемы профилактики ТРВХ, включая 5НТ3РА, NK1РА и дексаметазон [20, 27]. Несмотря на высокую эффективность данных схем, приверженность международным рекомендациям (Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)/Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO)) остается низкой, что выражается в неэффективной профилактике ТРВХ [17]. NCCN относит высокодозный мелфалан к высокоэметогенным схемам лечения (частота тошноты >90 %) [13, 26]. Вследствие этого профилактика ТРВХ должна включать 3- (апрепитант,

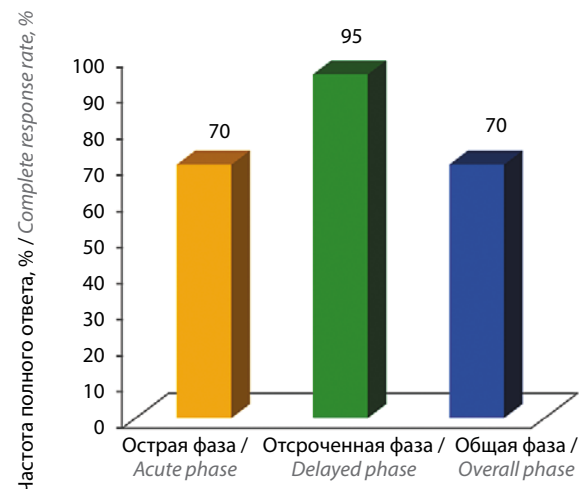


Рис. 1. Частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования в острую (0–24 ч), отсроченную (25–120 ч) и общую (0–120 ч) фазы

Fig. 1. Proportions of patients with complete response (no emesis and no rescue medication) within 120 h after conditioning in acute (0–24 h), delayed (25–120 h), and overall (0–120 h) phases

Таблица 1. Характеристики исследуемой группы

Table 1. Patients' characteristics

Характеристика Characteristic	Значение Value
Число пациентов Number of patients	20
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	53,5 (37–67)
Медиана массы тела (диапазон), кг Median weight (range), kg	76 (56–108)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	9 (45) 11 (55)
Сумма баллов по шкале ECOG, <i>n</i> (%): ECOG status, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	19 (95) 1 (5)
Индукционная терапия, <i>n</i> (%): Induction therapy, <i>n</i> (%): бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone бортезомиб, леналидомид, дексаметазон bortezomib, lenalidomide, dexamethasone другое other	17 (85) 2 (10) 1 (5)
Схема мобилизации, <i>n</i> (%): Mobilization scheme, <i>n</i> (%): цитарабин 400 мг/м ² в 1–3-й дни + Г-КСФ cytarabine 400 mg/m ² 1–3 days + G-CSF циклофосфан 1,5 г/м ² однократно + Г-КСФ cyclophosphamide 1,5 g/m ² once + G-CSF Г-КСФ G-CSF этопозид 200 мг/м ² в 1–3-й дни + Г-КСФ etoposide 200 mg/m ² 1–3 days + G-CSF винорелбин 35 мг/м ² однократно + Г-КСФ vinorelbine 35 mg/m ² once + G-CSF	10 (50) 5 (25) 3 (15) 1 (5) 1 (5)
Кондиционирование, <i>n</i> (%): Conditioning, <i>n</i> (%): мелфалан 200 мг/м ² melphalan 200 mg/m ² мелфалан 140 мг/м ² melphalan 140 mg/m ² мелфалан + даратумаб melphalan + daratumumab	18 (90) 1 (5) 1 (5)
Статус заболевания перед ауто-ТГСК, <i>n</i> (%): Disease status before auto-HSCT, <i>n</i> (%): строгий полный ответ stringent complete response полный ответ complete response очень хороший частичный ответ very good partial response частичный ответ partial response	1 (5) 4 (20) 11 (55) 4 (20)
Медиана количества CD34 ⁺ -клеток (диапазон), 10 ⁶ /кг Median of CD34 ⁺ infused (range), 10 ⁶ /kg	4,1 (2,1–29)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Частота фебрильной нейтропении, % Incidence of febrile neutropenia, %	75
Частота мукозита ротовой полости по шкале Всемирной организации здравоохранения, <i>n</i> (%): Mucositis according to the World Health Organization scale, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	12 (60) 8 (40)
Частота энтеропатии по шкале Всемирной организации здравоохранения, <i>n</i> (%): Enteropathy according to the World Health Organization scale, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	5 (25) 15 (75)
Частота трансфузий, <i>n</i> (%): Transfusions, <i>n</i> (%): эритроциты red blood cell transfusions тромбоциты platelet transfusions	7 (35) 11 (55)
Медиана времени восстановления уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л (диапазон), дней Median days to ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ /L (range)	6 (4–10)
Медиана времени восстановления уровня тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9$ /л (диапазон), дней Median days to reach platelet count $\geq 20 \times 10^9$ /L (range)	7,5 (1–15)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median days to discharge (range)	18 (17–25)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

5HT3RA, дексаметазон) или 4-компонентную (оланзапин, апрепитант 5HT3RA, дексаметазон) схему в соответствии с рекомендациями для пациентов, которым запланирована ауто-ТГСК [12].

В контексте высоких доз мелфалана перед трансплантацией проводилась оценка эффективности профилактики ТРВХ такими препаратами, как палонсетрон [15, 18, 27–29], гранисетрон [6, 14, 30, 31] и ондансетрон [16, 17, 32]. Ни одно из этих исследований не было рандомизированным, и все перечисленные препараты могут считаться эквивалентными в отношении эффективности профилактики ТРВХ. При сравнении побочных эффектов палонсетрон обладает наилучшим профилем безопасности, не характеризуется кардиотоксичностью (в особенности удлинением интервала QTc) [33]. А. Tendas и соавт. опубликовали обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности профилактики ТРВХ во время

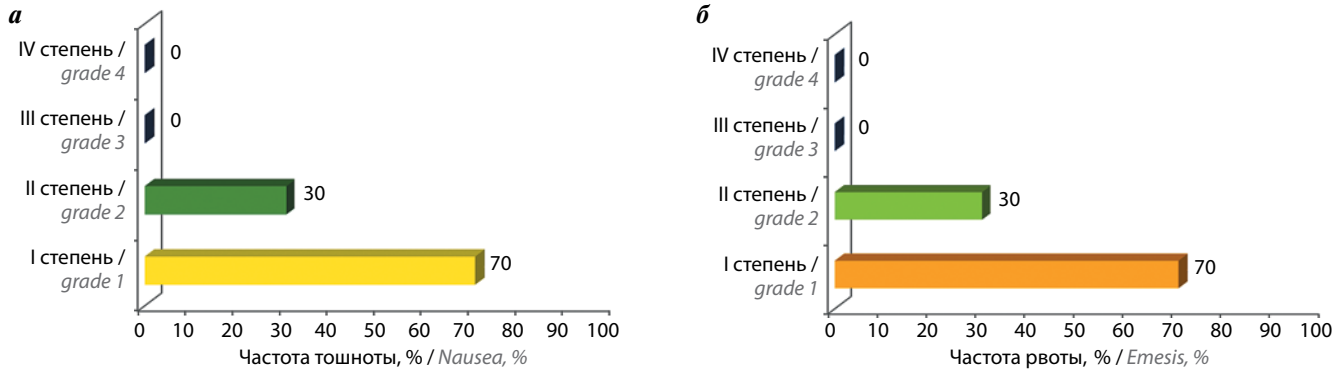


Рис. 2. Частота тошноты (а) и рвоты (б) I–IV степени в общую фазу (0–120 ч) согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений версии 4.03

Fig. 2. The histograms show the proportions of patients with grade 1–4 of nausea (a) and emesis (б) during overall phase (120 h) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03

ауто-ТГСК с высокими дозами мелфалана, где сделали вывод, что 3-компонентная схема с включением апрепитанта является схемой выбора для профилактики ТРВХ у пациентов данной категории, хотя и отметили, что гетерогенность проанализированных результатов исследований не позволяет сделать однозначного вывода [12].

Дексаметазон также рекомендован для профилактики ТРВХ в комбинации с 5НТЗРА и апрепитантом. Механизм действия дексаметазона связан с его иммуносупрессивным эффектом, что сопровождается повышенным риском инфекционных осложнений, расстройствами метаболизма, надпочечниковой недостаточностью с подавлением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [34, 35].

Рекомендации по профилактике ТРВХ также включают назначение оланзапина при высокоэметогенных схемах, однако роль данного препарата в контексте ауто-ТГСК не ясна [10, 13, 16].

В. Loteta и соавт. оценивали эффективность НЕПА (в –1, 2 и 4-й дни) без дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК. Отмечены безопасность данного подхода и отличный контроль ТРВХ. Частота полного ответа при назначении НЕПА во время острой, отсроченной и общей фаз составила 94,3; 95,2 и 93,3 % соответственно [23]. В схожем исследовании V. Apolito и соавт. пациенты получали НЕПА в комбинации с дексаметазоном в дозе 10 мг только в 1-й день, что может объяснить значительную разницу в эффективности профилактики ТРВХ: полный ответ достигнут только у 56 % пациентов [22]. В. Loteta и соавт., исследовавшие НЕПА в монотерапии, отмечают положительный эффект отмены дексаметазона у пред-

леченных и иммунокомпрометированных пациентов [23]. Как отмечено в рекомендациях ESMO по сопроводительной терапии, назначение дексаметазона пациентам с онкологическими заболеваниями в пандемическую эпоху должно быть пересмотрено [26].

Целью нашего исследования была оценка безопасности и эффективности комбинации НЕПА (однократно за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день)) и дексаметазона (12 мг в –3-й день и 8 мг в –2... 0-й дни). Профилактика ТРВХ комбинацией НЕПА и дексаметазона продемонстрировала высокую эффективность. Полный ответ в острую фазу составил 70 %, в отсроченную – 95 %. Полученные результаты превосходят данные V. Apolito и соавт. [22], что, судя по всему, объясняется различиями в режиме назначения дексаметазона (4 дня вместо 1). Вместе с тем данные, опубликованные В. Loteta и соавт., исследовавшими НЕПА в монотерапии, говорят о потенциально большей эффективности многократного назначения НЕПА в период кондиционирования и последующего наблюдения [23]. Данный подход, однако, сопряжен с увеличением финансовой токсичности лечения. В связи с этим перспективным представляется назначение НЕПА в комбинации с метоклопрамидом, что позволит увеличить эффективность профилактики ТРВХ и избежать побочных эффектов дексаметазона.

Заключение

Впервые в российской реальной практике оценена способность НЕПА в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым запланировано выполнение ауто-ТГСК с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Child J., Morgan G., Davies F. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(18):1875–83. DOI: 10.1056/NEJMoa022340
- Larsen J., Nordström G., Ljungman P., Gardulf A. Symptom occurrence, symptom intensity, and symptom distress in patients undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Cancer Nurs* 2004;27(1):55–64. DOI: 10.1097/00002820-200401000-00007
- López-Jiménez J., Martín-Ballesteros E., Sureda A. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica* 2006;91(1):84–91.
- Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260–7. DOI: 10.1093/annonc/mdx100
- Pastore D., Bruno B., Carluccio P. et al. Antiemetic prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter survey of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) transplant programs. *Ann Hematol* 2020;99(6):867–75. DOI: 10.1007/s00277-020-03945-3
- Navari R. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting – two new agents. *J Support Oncol* 2003;1(2):89–103.
- Bayraktar U., Bashir Q., Qazilbash M. et al. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(4):344–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.011
- D'Souza A., Fretham C., Lee S. et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(10):e177–82. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.006
- Passweg J., Baldomero H., Chabannon C. et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):1604–13. DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4
- Giral S. 200 mg/m² melphalan – the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(8):490–1. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.104
- Martino M., Olivieri A., Olfani M. et al. Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(6):619–34. DOI: 10.1517/13543784.2013.788643
- Tendas A., Marchesi F., Mengarelli A. et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan and stem cell transplantation: review of the evidence and suggestions. *Support Care Cancer* 2019;27(4):793–803. DOI: 10.1007/s00520-018-4594-2
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- Jordan K., Jahn F., Jahn P. et al. The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (high-dose melphalan and high-dose T-ICE: paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, etoposide): efficacy and safety of a triple antiemetic combination. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(11):784–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.205
- Musso M., Scalone R., Crescimanno A. et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):123–7. DOI: 10.1038/bmt.2009.114
- Trifilio S., Welles C., Seeger K. et al. Olanzapine reduces chemotherapy-induced nausea and vomiting compared with aprepitant in myeloma patients receiving high-dose melphalan before stem cell transplantation: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(7):584–9. DOI: 10.1038/bmt.2009.114
- Bechtel T., McBride A., Crawford B. et al. Aprepitant for the control of delayed nausea and vomiting associated with the use of high-dose melphalan for autologous peripheral blood stem cell transplants in patients with multiple myeloma: a phase II study. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2911–6. DOI: 10.1007/s00520-014-2248-6
- Deauna-Limayo D., Aljitawi O., Ganguly S. et al. Combined use of multiday palonosetron with aprepitant and low-dose dexamethasone in prevention of nausea and emesis among patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(4):263–9. DOI: 10.1177/1078155213502103
- Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(8):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- Hesketh P., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- Di Renzo N., Musso M., Scimè R. et al. Efficacy and safety of multiple doses of NEPA without dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by multiple-day and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a phase IIa, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2114–20. DOI: 10.1038/s41409-020-0909-2
- Apolito V., Giaccone L., Ferrero S. et al. Netupitant-palonosetron to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2020;99(12):2197–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04180-6
- Loteta B., Paviglianiti A., Naso V. et al. Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience. *Support Care Cancer* 2022;30:585–91. DOI: 10.1007/s00520-021-06472-7
- Tendas A., Niscola P., Perrotti A. et al. Chemotherapy induced nausea and vomiting in bone marrow transplant: the unmet need. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2211. DOI: 10.1007/s00520-015-2711-z
- Tendas A., Sollazzo F., Bruno A. et al. Obstacles to managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in high-dose chemotherapy with stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2012;20(7):891–2. DOI: 10.1007/s00520-012-1411-1
- Razvi Y., Chan S., McFarlane T. et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019;27(1):87–95. DOI: 10.1007/s00520-018-4464-y
- Isoda A., Saito R., Komatsu F. et al. Palonosetron, aprepitant, and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: a phase II study. *Int J Hematol* 2017;105(5):478–84. DOI: 10.1007/s12185-016-2152-6
- Giral S.A., Mangan K.F., Maziarz R.T. et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2011;22(6):939–46. DOI: 10.1093/annonc/mdq457
- Mirabile A., Celio L., Magni M. et al. Evaluation of an every-other-day palonosetron schedule to control emesis in multiple-day high-dose chemotherapy. *Future Oncol* 2014;10(18):2569–78. DOI: 10.2217/fon.14.132
- Uchida M., Ikesue H., Miyamoto T. et al. Effectiveness and safety of antiemetic aprepitant in Japanese patients receiving high-dose

chemotherapy prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull* 2013;36(6):819–24. DOI: 10.1248/bpb.b12-01012

31. Schmitt T., Goldschmidt H., Neben K. et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3413–20. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0095
32. Clark S., Clemmons A., Schaack L. et al. Fosaprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving BEAM or high-dose melphalan before autologous hematopoietic

stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(5):416–22. DOI: 10.1177/1078155215585190

33. Gonullu G., Demircan S., Demirag M.K. et al. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(10):1435–9. DOI: 10.1007/s00520-011-1226-5
34. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11–6. DOI: 10.1164/ajrccm.150.1.8025735
35. Schakman O., Gilson H., Thissen J.P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008;197(1):1–10. DOI: 10.1677/JOE-07-0606

Вклад авторов

Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи; В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Мамедова, Ю.В. Протопопова: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval; V.S. Bogatyrev, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsyn, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, A.A. Mamedova, Yu.V. Protopopova: provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>
Н.С. Шорохов / N.S. Shorokhov: <https://orcid.org/0000-0003-4442-289X>
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>
В.С. Богатырев / V.S. Bogatyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6061-9428>
А.А. Самойлова / A.A. Samoylova: <https://orcid.org/0000-0002-3876-3869>
А.А. Рукавицын / A.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-5027-6932>
Е.Г. Смирнова / E.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1114-2592>
А.Е. Банникова / A.E. Bannikova: <https://orcid.org/0000-0003-3697-6876>
А.А. Мамедова / A.A. Mamedova: <https://orcid.org/0000-0002-7296-9190>
Ю.В. Протопопова / Yu.V. Protopopova: <https://orcid.org/0000-0001-8960-6241>
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>

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 локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 5 от 19.05.2021).

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 N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (protocol No. 5 dated 19.05.2021).

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

Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты

Э.З. Иругова, Л.П. Менделеева, Д.Э. Выборных, М.В. Соловьева, С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев

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

Контакты: Эльмира Залимхановна Иругова irugova.e@blood.ru

Введение. Одна из наиболее частых причин развития периферической полинейропатии у больных множественной миеломой – бортезомибиндуцированная полинейропатия (БИПН), клинически характеризующаяся парестезиями, ощущением жжения и онемения и главным образом болью в конечностях. Болевой синдром при этом зачастую сопряжен с развитием тревоги и депрессивного состояния.

Цель исследования – изучить болевой синдром, ассоциированный с БИПН, а также определить взаимосвязь психических расстройств и дескрипторов боли у пациентов с множественной миеломой на этапе завершения индукционной терапии и после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. С января 2023 г. по апрель 2024 г. в проспективное исследование для изучения боли и взаимосвязи между ней и психопатологическими проявлениями включены 48 пациентов (38 женщин и 10 мужчин, медиана возраста 54 года) с множественной миеломой и диагностированной БИПН. Оценку болевого синдрома и психометрических показателей с использованием различных валидизированных альгометрических и психометрических методов проводили при госпитализации перед выполнением ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Для объективной оценки изучаемых параметров в эти же сроки выполняли электронейромиографическое исследование.

Результаты. БИПН диагностирована у 32 % пациентов. Уровень интенсивности боли варьировал от минимальной до невыносимой. У 58 % пациентов преобладали боли, локализующиеся в области пальцев рук и ног. Использование шкалы Pain Detect и визуально-аналоговой шкалы позволило детально оценить изменение болевого синдрома и показать статистически значимое снижение интенсивности боли спустя 100 дней после ауто-ТГСК ($p < 0,05$). Результаты контрольного электронейромиографического исследования, выполненного через 100 дней после ауто-ТГСК, подтверждали частичное или полное восстановление функционального состояния нервных волокон.

На основании данных опросников тревоги и депрессии Бека, заполненных пациентами на фоне развернутого болевого синдрома, симптомы тревоги выявлены в 6 (18 %) случаях, а депрессивные состояния – в 8 (24 %). При исследовании психоэмоционального состояния больных через 100 дней после ауто-ТГСК выявлено снижение частоты и глубины депрессивного состояния. Однако в отличие от депрессии тревожное состояние сохранялось у тех же больных.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о присутствии и сохранении у ряда пациентов психоэмоциональных расстройств и указывают на необходимость комплексного подхода к лечению, включающего не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия, болевой синдром, опросник Pain Detect, опросник боли Мак-Гилла, шкала катастрофизации боли, краткая психиатрическая оценочная шкала, депрессия, тревога, электронейромиографическое исследование

Для цитирования: Иругова Э.З., Менделеева Л.П., Выборных Д.Э. и др. Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты. Онкогематология 2025;20(1):154–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164>

Bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: pain syndrome and psychopathological aspects

E.Z. Irugova, L.P. Mendeleeva, D.E. Vybornykh, M.V. Soloveva, S.Yu. Fedorova, M.V. Solovov

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

Contacts: Elmira Zalikmhanovna Irugova irugova.e@blood.ru

Background. One of the most common causes of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients is bortezomib-induced peripheral neuropathy (BIPN), which is clinically characterized by paresthesia, a burning sensation, numbness, and primarily pain in the limbs. This pain syndrome is often associated with the development of anxiety and depression.

Aim. To study the pain syndrome associated with BIPN and determine the relationship between mental disorders and pain descriptors in patients with multiple myeloma at the completion stage of induction therapy and after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials and methods. From January 2023 to April 2024 a prospective study was conducted to examine pain and its relationship with psychopathological manifestations. The study included 48 patients (38 women and 10 men, median age 54 years) with multiple myeloma and diagnosed BIPN. Pain syndrome and psychometric indicators were assessed using various validated algometric and psychometric techniques during hospitalization before auto-HSCT and on day 100 after transplantation. Electroneuromyography was performed at the same time for an objective assessment of the studied parameters.

Results. BIPN was diagnosed in 32 % of patients. Pain intensity ranged from minimal to unbearable, with higher BIPN severity correlating with more vivid and diverse descriptions of the pain syndrome. Pain localized in the fingers and toes predominated in 58 % of patients. The use of the Pain Detect questionnaire and the Visual Analog Scale allowed for a detailed evaluation of changes in pain syndrome, revealing a statistically significant reduction in pain intensity 100 days after auto-HSCT ($p < 0.05$). A control electroneuromyography conducted 100 days after auto-HSCT confirmed partial or complete restoration of nerve fibers functional state.

Based on the Beck Anxiety and Depression Inventory questionnaires completed by patients with pronounced pain syndrome, anxiety symptoms were identified in 6 cases (18 %), and depressive states in 8 cases (24 %). A study of patients' psycho-emotional states 100 days after auto-HSCT showed a reduction in the frequency and severity of depressive states. However, unlike depression, anxiety persisted in the same patients.

Conclusion. The conducted study, which testifies to the presence and persistence of psychoemotional disorders in a number of patients, indicates the need for a comprehensive approach to treatment, including not only pain therapy, but also psychoemotional support.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib-induced peripheral neuropathy, pain syndrome, Pain Detect questionnaire, McGill pain questionnaire, pain catastrophizing scale, brief psychiatric rating scale, depression, anxiety, electroneuromyographic examination

For citation: Irugova E.Z., Mendeleeva L.P., Vybornykh D.E. et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: pain syndrome and psychopathological aspects. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025; 20(1):154–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164>

Введение

Периферическая полинейропатия (ППН) представляет собой системную патологию периферического отдела нервной системы, характеризующуюся пространственным поражением нервных волокон с развитием парезов, трофических и вегетососудистых нарушений, а также искаженным восприятием боли и температуры [1]. По этиологии различают несколько групп нейропатий (наследственные, воспалительные, токсические, аллергические, постинфекционные, дисметаболические, травматические, паранеопластические, идиопатические) [2], среди которых выделяются ППН при злокачественных новообразованиях. Паранеопластические синдромы с различными неврологическими проявлениями сопровождают 1–8 % всех злокачественных опухолей, при этом основная доля приходится на парапротеинемические гемобластозы [3].

Периферическая полинейропатия присутствует примерно у 7–28 % пациентов с множественной миеломой (ММ), не получавших специфического лечения, и у 75 % пациентов развивается в течение болезни либо вследствие самого заболевания, либо в качестве побочного действия препаратов, используемых для ле-

чения [4–6]. Таким образом, в зависимости от причины появления признаков различают несколько видов ППН: протеин-, бортезомиб-, винкристин- и талидомид-ассоциированные, обусловленные опухолью с компрессией спинного мозга или нервов.

Значительное место в этиологии развития ППН у больных ММ занимает бортезомибиндуцированная полинейропатия (БИПН), поскольку ее распространенность остается высокой: 31–75 % [7–10]. БИПН развивается уже в течение первых 3–5 курсов введения препарата, при этом частота ее возникновения и выраженность увеличиваются по мере накопления дозы бортезомиба, достигая плато при кумулятивных дозах 30–45 мг/м² [11, 12]. По своему характеру БИПН является, как правило, сенсорной, реже сенсомоторной [13]. Для нее свойственно дистальное поражение конечностей, распространяющееся с течением времени в проксимальном направлении [14].

Клинически БИПН характеризуется парестезиями, ощущением жжения и онемения и главным образом болью в конечностях, локализуемой значительно чаще в ногах, чем в руках [15]. К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях

приводит прежде всего боль, а не сенсорные/моторные расстройства. Пациенты отмечают болезненность как при холоде, так и при тепле, изменение чувствительности кожи по типу перчаток и носков, нарушения тактильной и проприоцептивной чувствительности. Иногда может наблюдаться угнетение глубоких сухожильных рефлексов [15].

Выраженность болевого синдрома на фоне БИПН у больных ММ изучалась в исследовании M. Vechakra и соавт. с использованием опросника боли Мак-Гилла: 77 % пациентов с ММ предъявляли жалобы на боль интенсивностью >4 баллов, при этом 10 баллов соответствовали максимальной интенсивности [16].

Степень тяжести ППН и оценка нежелательного явления бортезомиба, как правило, определяются с использованием общих критериев токсичности Национального института рака США (табл. 1) [17].

Ряд работ посвящен изучению нейротоксичности на фоне терапии бортезомибом. В исследовании A. Badros и соавт. отмечено, что среди 78 пациентов с ММ лечение бортезомибом осложнилось развитием БИПН $\geq$ II степени в 52 % случаев, в том числе БИПН III и IV степени у 15 и 7 % больных соответственно [18]. В исследованиях SUMMIT и CREST II фазы сообщается, что у 90 (35 %) из 256 пациентов развилась БИПН, в том числе в 13 % случаев – III степени, в 0,4 % случаев – IV степени [19]. A. Broyl и соавт. отмечали развитие БИПН различной степени тяжести после 2–3 бортезомибсодержащих курсов у 208 (25 %) из 833 пациентов [20]. При этом БИПН I–II степени диагностирована у 49 %, III степени – у 38 %, IV степени – у 13 %. В клиническом исследовании ALCYONE

у первичных больных ММ, не кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которым на этапе индукции проведено 9 циклов Dara-VMР (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон) или VMР (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), частота БИПН составила 28,3 и 34,2 % соответственно, при этом в 4,0 % случаев диагностировалась III–IV степень тяжести [21].

При развитии БИПН у больных ММ разработан алгоритм снижения дозы бортезомиба [1]. Кроме того, рассматривается возможность включения в тактику терапии других современных противоопухолевых препаратов, среди нежелательных явлений которых не отмечается ППН: ингибиторов протеасом 2-го поколения, иммуномодулирующих агентов, моноклональных антител [22].

Бортезомибиндуцированная полинейропатия в большинстве случаев является обратимой и разрешается у 64 % пациентов в течение 3–4 мес [23]. Лечение БИПН при ММ включает применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) с центральным механизмом подавления невропатической боли, обладающих антидепрессивной активностью и способствующих повышению порога болевой чувствительности, а также антиконвульсантов (габапентин и прегабалин), витаминов и антиоксидантов (витамины В, С, Е, альфа-липоевая кислота). В качестве наружного средства для уменьшения болей используются комбинация лидокаина и прилокаина в виде различных мазей/кремов и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин [15]. При

Таблица 1. Международная шкала общих критериев токсичности Национального института рака США (версия 5.0)

Table 1. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (version 5.0)

Степень токсичности Grade	Жалобы Complaints	Клинические проявления Clinical manifestations
0	Нет Asymptomatic	Нет Asymptomatic
I	Парестезия (онемение и покалывание в пальцах рук и ног) Paresthesia (numbness and tingling in the fingers and toes)	Снижение глубоких сухожильных рефлексов, но без нарушения функции Reduction of deep tendon reflexes, but without functional impairment
II	Онемение и жжение, отечность, слабость в кистях и стопах, боли Numbness and burning, swelling, weakness in the hands and feet, pain	Парестезия и/или гипестезия болевой чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, но без снижения ежедневной жизненной активности Paresthesia and/or hypesthesia of pain sensitivity, reduction or absence of tendon reflexes, but without a decrease in daily vital activity
III	Слабость и нарушение функции конечности, непереносимая парестезия Weakness and impaired limb function, intolerable paresthesia	Потеря чувствительности или тяжелая парестезия с нарушением ежедневной жизненной активности Loss of sensitivity or severe paresthesia with impaired daily activity
IV	Постоянная потеря чувствительности с утратой функций Permanent loss of sensitivity with loss of function	Паралич Paralysis

отсутствии эффекта рассматривают возможность назначения опиоидных анальгетиков [24]. Что же касается профилактики БИПН, разработка подобных стратегий все еще находится в центре внимания исследователей [25].

Болевой синдром при ММ часто ассоциируется с развитием тревоги, депрессии и дезадаптивным отношением к болезни [26]. Исследователи фиксируют наличие психопатологических нарушений, но не анализируют их изменения на фоне лечения основного заболевания. Так, в работе М. Selvy и соавт. отмечено, что частота формирования тревоги и депрессии выше у пациентов с БИПН, чем у больных без нее: 55,5 % против 14,3 % и 66,7 % против 26,5 % соответственно [27]. Схожие выводы относительно взаимосвязи БИПН и депрессии приводят в своих работах D. Azoulay и соавт. и A.J. Beijers и соавт. [28, 29].

Таким образом, проблема коморбидности болевого синдрома, обусловленного БИПН, и психических расстройств у больных ММ далека от разрешения, что обуславливает актуальность данной работы.

Цель исследования — изучить болевой синдром, ассоциированный с БИПН, а также определить взаимосвязь психических расстройств и дескрипторов боли у пациентов с ММ на этапе завершения индукционной терапии и после ауто-ТГСК.

Материалы и методы

С января 2023 г. по апрель 2024 г. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии госпитализированы 150 пациентов с ММ для выполнения ауто-ТГСК. Среди них у 48 (32 %) диагностирована БИПН, развившаяся в период проведения индукционной терапии бортезомибсодержащими курсами. Пациенты с БИПН (38 женщин и 10 мужчин, медиана возраста 54 года) включены в проспективное исследование по изучению боли и взаимосвязи между ней и психопатологическими проявлениями.

Оценку болевого синдрома и психометрических показателей проводили при госпитализации перед выполнением ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Для объективной оценки изучаемых параметров в эти же сроки выполняли электронейромиографическое исследование (ЭНМГ).

Использовали следующие валидизированные альгометрические и психометрические методы:

- скрининговый опросник для самоотчета Pain Detect (PD-Q) разработан для оценки характера течения боли и диагностики невропатического компонента боли, состоит из визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и 9 пунктов, 7 из которых характеризуют сенсорные симптомы боли, 1 — характер ее течения, 1 — пространственную локализацию. Итоговая сумма баллов 19–38 указывает на невропатическую боль, 1–12 — отсутствие невропатического

компонента боли, а 13–18 составляют зону неопределенной характеристики боли [30];

- опросник боли Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ) характеризует качество и интенсивность боли, состоит из 20 разделов, включающих 78 параметров для оценки сенсорного (восприятие), аффективного (внешнее проявление эмоций) и эвалюативного (субъективная оценка интенсивности боли) восприятия. Каждый дескриптор боли соответствует 1 баллу. Итоговая сумма баллов для сенсорного фактора составляет 0–54, аффективного — 0–19, эвалюативного — 0–5 [31];
- шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS) описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли, и состоит из 3 субшкал: мысленной жвачки — навязчивых мыслей, тревоги, неспособности противостоять мыслям о боли (максимальный балл 16); преувеличения — переоценки тяжести боли, ожидания негативных последствий (максимальный балл 12); безнадежности — аггравации силы и значения болевого синдрома, неспособности совладать с болью (максимальный балл 24). Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на 13 вопросов, максимальное значение составляет 52 балла и свидетельствует о наивысшем уровне катастрофизации боли пациентом [32];
- краткая психиатрическая оценочная шкала (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) — клиническая психиатрическая шкала из 18 пунктов для оценки степени выраженности продуктивной психопатологической симптоматики, проводимой врачом-психиатром. Итоговая сумма баллов 19–39 свидетельствует об отсутствии/низком уровне нарушений; 40–60 — среднем уровне; 61–126 — высоком [33];
- шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени ее выраженности, состоит из 21 вопроса, оценивающего чувство тревоги по 3-бальной системе. Итоговая сумма ≤21 балла свидетельствует о незначительном уровне тревоги; 22–35 — среднем; >36 (при максимуме 63 балла) — высоком [34];
- шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) направлена на скрининг симптомов депрессии и состоит из 21 вопроса, касающихся наиболее часто встречаемых специфических симптомов и жалоб, с ответами по 3-бальной системе. Итоговая сумма 0–9 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов, 10–15 — о легкой депрессии, 16–19 — умеренной, 20–63 — выраженной и тяжелой [35].

Электронейромиографическое исследование — метод диагностики нарушений нервно-мышечной системы, основанный на показателях биоэлектрической активности мышц. В целях оценки функционального

Таблица 2. Классификация степени тяжести бортезомибиндуцированной полинейропатии на основе характеристик электронейромиографического исследования**Table 2.** Severity classification of bortezomib-induced peripheral neuropathy based on electroneuromyographic characteristics

Степень тяжести Severity	Амплитуда ответа, мВ Response amplitude, mV	Скорость проведения импульса, м/с Impulse conduction velocity, m/s
I	В пределах нормы или снижена <20 % от нормы Within the normal range or reduced by <20 % of the norm	В пределах нормы или снижена <20 % от нормы Within the normal range or reduced by <20 % of the norm
II	Снижена на 21–50 % от нормы Reduced by 21–50 % of the norm	Снижена на 21–40 % от нормы Reduced by 21–40 % of the norm
III	Снижена на 51–80 % от нормы Reduced by 51–80 % of the norm	Снижена на 41–60 % от нормы Reduced by 41–60 % of the norm
IV	Снижение >80 % или отсутствие амплитуды ответа Reduction >80 % or absence of response amplitude	Снижение >60 % или полное отсутствие проводимости импульса Reduction >60 % or completely absent impulse conduction

состояния периферических нервов с помощью электромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВППМ» определяли такие параметры, как амплитуда моторного и сенсорного ответов, а также скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам. Исследовали следующие нервы: малоберцовый (*n. peroneus motor*), икроножный (*n. suralis sensor*), срединный (*n. medianus motor, n. medianus sensor*). Классификация степени тяжести БИПН в зависимости от электрофизиологических характеристик представлена в табл. 2.

Статистический анализ

Расчеты проводили с использованием Microsoft Excel 7.0 и статистического пакета IBM SPSS Statistics 21 с учетом методических рекомендаций по дизайну исследования и анализу данных психометрических опросников [36]. При анализе материала рассчитывали средние величины (М) и их средние стандартные ошибки ($\pm m$). Использовали непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Взаимосвязь между количественными признаками выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед выполнением ауто-ТГСК проведена оценка болевого синдрома, обусловленного БИПН, у 48 больных. Итоговые баллы опросника PD-Q указали на наличие невропатического компонента боли у 42 (88 %) пациентов, а у 6 (12 %) соответствовали неопределенному диапазону, что не позволило полностью исключить существование невропатического компонента.

Основными клиническими проявлениями БИПН у всех пациентов были парестезии (жжение, покалывание, боль в конечностях), гипо- и гиперестезии по типу перчаток и носков — у 37 (77 %), снижение ахилловых рефлексов — у 34 (71 %) и их отсутствие — у 9 (19 %). При этом 28 (58 %) пациентов сообщали

о постоянной боли в кончиках пальцев рук и ног, в стопах; 5 (10 %) — в голени; у 15 (32 %) больных отмечено сочетание нескольких болевых областей.

По опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 11 (23 %) больных боль была минимальной (1–3 балла), у 25 (52 %) — умеренной (4–6 баллов), у 10 (21 %) — выраженной (7–8 баллов), у 2 (4 %) — невыносимой (9–10 баллов). Средний балл по шкале ВАШ составил $5,19 \pm 0,3$.

Оценку боли по опроснику MPQ до ауто-ТГСК проводили у 33 больных. Все пациенты, согласно результатам анализа ответов, выбрали 3–19 параметров для описания своей боли. Самые частые дескрипторы представлены на рис. 1.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS до ауто-ТГСК наиболее высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (2–13 ($5,29 \pm 0,58$) баллов) и «безнадежность» (5–19 ($6,03 \pm 0,49$) баллов). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (0–4 ($1,5 \pm 0,26$) балла).

Таким образом, с учетом жалоб пациентов и итоговых данных опросников среди 48 больных в 11 случаях определена полинейропатия I степени, в 25 случаях — II степени, в 12 — III. При этом IV степень БИПН не выявлена. Следует отметить, что пациенты с БИПН I степени оценивали боль как слабую, в то время как БИПН II и III степени сопровождалась умеренным, сильным, сильнейшим и невыносимым болевыми синдромами.

При повторной оценке болевого синдрома на 100-й день ауто-ТГСК пациенты в ответах на опросник PD-Q вновь выбирали пункты, соответствующие таким симптомам БИПН, как онемение и покалывание. Однако по шкале ВАШ PD-Q средний балл, оценивающий болевой синдром, у пациентов через 100 дней после ауто-ТГСК статистически значимо снизился до $2,69 \pm 0,29$ ($p < 0,05$).

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности болевого синдрома через

100 дней после ауто-ТГСК, но статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Тем не менее 4 (12 %) больных указывали на сохраняющиеся сильные боли, а 17 (52 %) — на умеренную болезненность (табл. 3).

При изучении частоты основных дескрипторов боли после ауто-ТГСК удалось отметить снижение числа используемых параметров по сенсорному восприятию опросника МРQ, что свидетельствовало об изменениях характера болевого синдрома у пациентов:

- пронизывающая, ноющая боль: с 100 до 64 % ($p = 0,0008$);
- ломящая, ошпаривающая боль: с 75 до 50 % ($p = 0,02$);
- выкручивающая, пробивающая боль: с 60 до 40 % ($p = 0,053$);
- разбедающая, полосующая боль: с 40 до 30 % ($p = 0,34$);
- распирающая, палящая боль (самая редкая категория): с 20 до 10 % ($p = 0,14$).

По данным анализа аффективного восприятия болевого синдрома опросника МРQ выявлено снижение частоты встречаемости всех симптомов в данном разделе на 24,8 % ($p < 0,05$), что говорит об уменьшении интенсивности неприятных ощущений, связанных с болью, и улучшении общего самочувствия пациентов.

Несмотря на снижение интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК, частота ответов, характеризующих безнадежность по шкале PCS, уменьшилась незначительно ($4,03 \pm 0,93$ балла). Итоговые баллы по параметру «преувеличение тяжести боли» оставались на том же низком уровне ($0,94 \pm 0,24$). Единственным показателем, по которому отмечено статистически значимое улучшение ($2,97 \pm 0,34$ балла;

Таблица 3. Изменение интенсивности болевого синдрома по опроснику боли Мак-Гилла (эвалюативное (оценочное) восприятие) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ($n = 33$)

Table 3. Change in pain syndrome intensity by the McGill pain questionnaire (evaluative perception) after autologous stem cell transplantation (auto-HSCT) ($n = 33$)

Интенсивность боли Pain intensity	Число больных с болевым синдромом, n (%) Number of patients with pain syndrome, n (%)	
	до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Слабая Mild	2 (6)	12 (36)
Умеренная Moderate	22 (67)	17 (52)
Сильная/сильнейшая/невыносимая Severe/very severe/unbearable	9 (27)	4 (12)

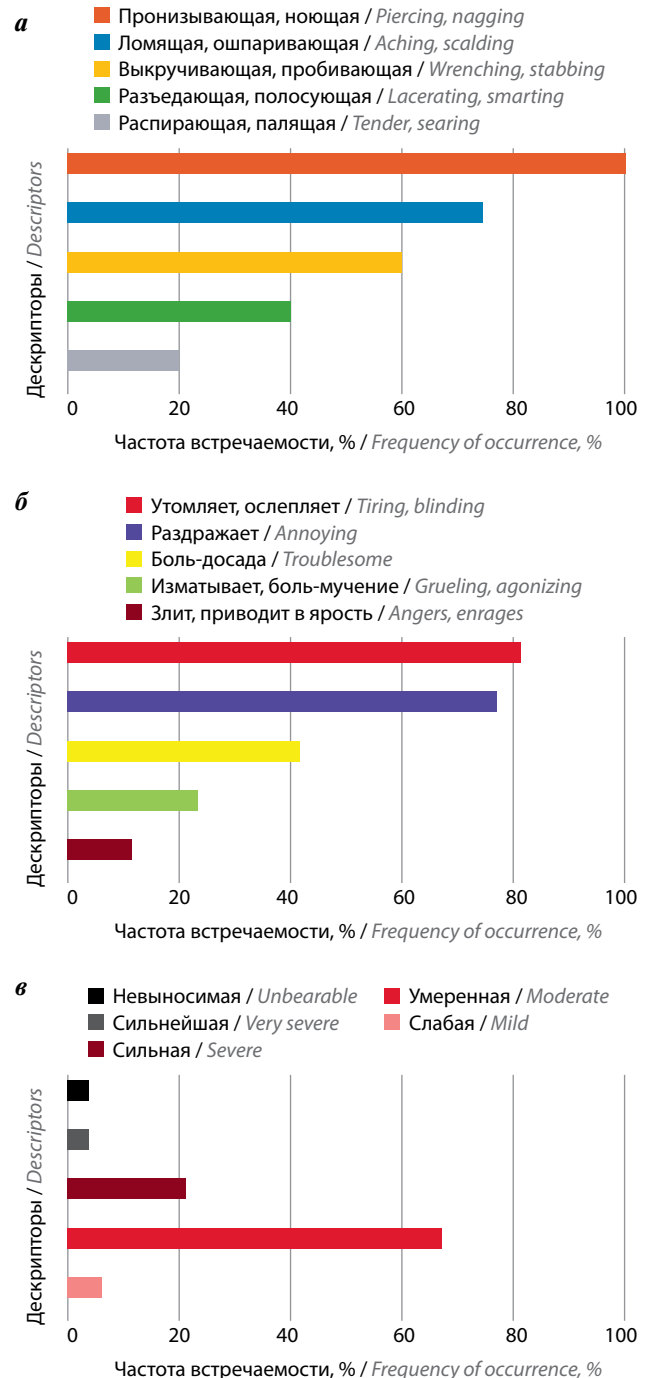


Рис. 1. Частота встречаемости основных дескрипторов боли по опроснику боли Мак-Гилла: а — сенсорное восприятие; б — аффективное восприятие; в — эвалюативное (оценочное) восприятие
Fig. 1. Frequency of occurrence of the main pain descriptors according to the McGill pain questionnaire: а — sensory perception; б — affective perception; в — evaluative perception

$p < 0,01$), оказалась субшкала, отражавшая мысленную жвачку (исчезновение/уменьшение числа навязчивых мыслей и неспособности противостоять мыслям о боли).

Оценка электрофизиологических характеристик БИПН перед ауто-ТГСК проведена у 48 пациентов. По результатам ЭНМГ у всех пациентов выявлено снижение амплитуды ответа и/или скорости проведения

возбуждения в исследуемых нервах на 1–79 % по сравнению с нормальными значениями. Частота сенсорной формы полинейропатии (нарушения в чувствительных волокнах) составила 48 %, сенсомоторной (нарушение как чувствительных, так и двигательных волокон) – 21 %, моторной (повреждение в двигательных волокнах) – лишь 2 %.

У 6 больных результаты ЭНМГ не соответствовали степени тяжести БИПН, установленной на основании жалоб и ответов на опросники. У всех этих пациентов изменения при ЭНМГ свидетельствовали о снижении

степени тяжести БИПН на 1 уровень: с III на II у 3 больных, с II на I еще у 3.

При контрольной ЭНМГ после ауто-ТГСК у всех пациентов выявлена положительная динамика функционального состояния изучаемых нервов, которая проявлялась как увеличением амплитуды потенциалов действия в нервном волокне, так и повышением скорости проведения импульса, что указывало на процессы восстановления нервной ткани. При этом наиболее значимые изменения отмечены в чувствительных волокнах в виде увеличения амплитуды ответа (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика функционального состояния нервных волокон по данным электронейромиографического исследования (ЭНМГ)

Table 4. Electroneuromyography (ENMG) characteristics of nerve fibers functional state

Исследуемые нервы Nerves tested	ЭНМГ-характеристика ENMG-characteristics				Норма Normal value	
	до ауто-ТГКС before auto-HSCT		после ауто-ТГКС after auto-HSCT			
	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s
Двигательные волокна Motor fibers						
Малоберцовый нерв слева Left n. peroneus	1–5 (3,0)	30–51 (45)	1,5–6,6 (3,2)	35–51 (45)	>3	>45
Малоберцовый нерв справа Right n. peroneus	1,2–6 (3,1)	35–56 (45)	1,8–6 (3,6)	35–52 (46)		
Срединный нерв слева Left n. medianus	2,2–7 (3,4)	50–59 (52)	2,3–7 (4,0)	50–59 (53)	>3,5	>50
Срединный нерв справа Right n. medianus	1,1–6,5 (3,5)	47–60 (51)	2,5–6,5 (4,5)	50–60 (54)		
Чувствительные волокна Sensitive fibers						
Срединный нерв слева Left n. medianus	7–22 (10)	35–58 (50)	9,5–40 (18)	35–60 (54)	>12	>50
Срединный нерв справа Right n. medianus	8–21 (10,5)	36–60 (50,5)	12–35 (17,5)	35–61 (52,5)		
Икроножный нерв слева Left n. suralis	2,1–19 (8,8)	35–58 (50)	2,2–22 (12)	34–60 (50)	>10	>50
Икроножный нерв справа Right n. suralis	3,5–20 (8,8)	35–56 (50)	3,6–21 (12,5)	34–60 (50)		

Примечание. Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СПИ – скорость проведения импульса.

Note. Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; ICV – impulse conduction velocity.

Таблица 5. Изменение выраженности тревоги по шкале тревоги Бека после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (n = 33)

Table 5. Change in anxiety severity by the Beck anxiety inventory scale after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 33)

Выраженность тревоги Severity of anxiety	Степень тяжести БИПН Severity of BIPN	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	
		до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Незначительная Minor	I–III	3 (9)	4 (12)
Средняя Average	II–III	2 (6)	1 (3)
Высокая High	III	1 (3)	1 (3)

Примечание. Здесь и в табл. 6: БИПН – бортезомиб-индуцированная полинейропатия.

Note. Here and in table 6: BIPN – bortezomib-induced peripheral neuropathy.

Оценку возможных изменений психометрических показателей на фоне болевого синдрома, обусловленного БИПН, перед и через 100 дней после ауто-ТГСК проводили у 33 больных. Все пациенты были консультированы врачом-психиатром для проведения оценки психического состояния. По шкале BPRS у всех пациентов отмечался низкий уровень психопатологической симптоматики (19–39 ($25,28 \pm 0,89$) баллов), средний и высокий уровни не зарегистрированы в обеих точках исследования.

Результаты исследования тревожного состояния по шкале ВАИ до начала предтрансплантационного кондиционирования на фоне болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, указывали на отсутствие тревоги у 27 больных (3–20 ($11,74 \pm 1,07$) баллов). Наличие незначительных тревожных проявлений (25 баллов) зарегистрировано у 3 пациентов, средний уровень тревоги ($29,5 \pm 1,5$ балла) отмечался у 2, высокий (40 баллов) – у 1. При повторной оценке тревожного состояния выраженность тревоги сохранялась прежней за исключением 1 пациента, у которого тяжесть симптомов тревоги снизилась со средней до незначительной (табл. 5).

По результатам первичной оценки депрессивного состояния по шкале BDI определены отсутствие депрессии у 25 больных (4–9 ($7,04 \pm 0,31$) баллов), симптомы депрессии легкой степени ($12,2 \pm 0,86$) – у 5. Умеренная и выраженная тяжесть симптомов депрессии выявлялась у 1 (19 баллов) и 2 пациентов (27 баллов) соответственно. При этом у 3 больных умеренный/тяжелый депрессивный эпизод сопровождался тревожным состоянием среднего/высокого уровня выраженности. При повторном изучении депрессив-

ного состояния на фоне снижения интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК проявления депрессии легкой степени тяжести сохранялись лишь у 2 пациентов с изначально тяжелым уровнем депрессии (табл. 6).

Таблица 6. Изменение выраженности депрессии по шкале депрессии Бека после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (n = 33)

Table 6. Change in depression severity by the Beck depression inventory scale after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 33)

Выраженность депрессии Severity of depression	Степень тяжести БИПН Severity of BIPN	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	
		до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Отсутствие депрессии Absence of depression	I–III	25 (76)	31 (94)
Легкая Mild	I–III	5 (15)	2 (6)
Умеренная Moderate	II	1 (3)	0
Тяжелая Severe	III	2 (6)	0

У 6 пациентов, у которых результаты ЭНМГ не подтвердили значимую степень тяжести БИПН, повышенная чувствительность к боли во всех случаях была обусловлена наличием тревожного и/или депрессивного расстройства различной степени.

Таким образом, при анализе изменения интенсивности боли и психометрических показателей до и после ауто-ТГСК отмечалось, что с течением времени и на фоне терапии уровни болевого синдрома и депрессии существенно снижаются, что может свидетельствовать о взаимозависимости боли и выраженности симптомов депрессии. Уровень тревоги остается практически неизменным, что, вероятно, связано с особенностями типа личности пациентов или длительным адаптационным процессом.

Обсуждение

В различных исследованиях распространенность ППН, связанная с лечением бортезомибом, варьирует в зависимости от критериев диагностики, длительности лечения и других факторов. Так, А. Palumbo и соавт. в исследовании, включавшем пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, сообщают, что частота развития БИПН на фоне специфического лечения составляла 30 % [37]. В то же время J. Minarik и соавт. в работе, посвященной сравнению частоты БИПН в зависимости от способа введения препарата

у больных ММ, показали, что БИПН развилась у 48 % в группе с внутривенным введением бортезомиба и у 41 % в группе с его подкожным применением: БИПН I–II степени наблюдалась у 20 % против 18 %, а III–IV степени – у 6 % против 4 % [9].

По итогам нашего исследования БИПН диагностирована у 32 % пациентов. При этом частота БИПН III степени (6 %) была невысокой, а БИПН IV степени не зарегистрирована. Уровень интенсивности боли варьировал от минимальной до невыносимой. У 58 % пациентов преобладали боли, локализующиеся в области пальцев рук и ног. Y. Yang и соавт., изучая БИПН, также отметили, что болевым синдром определялся преимущественно в дистальных частях конечностей, а частота возникновения БИПН любой степени составляла 34 %, при этом III–IV степени – 8,1 % [38].

Использование шкалы PD-Q и ВАШ позволило детально оценить изменение болевого синдрома и показать статистически значимое снижение интенсивности боли спустя 100 дней после ауто-ТГСК ($p < 0,05$).

Результаты контрольной ЭНМГ, выполненной через 100 дней после ауто-ТГСК, подтверждали частичное или полное восстановление функционального состояния нервных (преимущественно чувствительных) волокон.

Вопросам коморбидности БИПН и психических расстройств, анализу их изменений на фоне лечения основного заболевания в литературе уделяется недостаточное внимание. Поэтому одной из задач нашего исследования была оценка психоэмоциональных расстройств, ассоциированных с БИПН. На основании результатов опросников ВАИ и BDI, заполненных

пациентами на фоне развернутого болевого синдрома, тревожные проявления выявлены в 6 (18 %) случаях, а депрессивные состояния – в 8 (24 %). У 3 пациентов ответы в опросниках свидетельствовали о наличии одновременно тревоги и депрессии.

Данные исследования психоэмоционального состояния больных через 100 дней после ауто-ТГСК позволили определить снижение частоты и глубины депрессивного состояния, легкие проявления которого отмечены лишь у 2 больных. Столь положительные изменения могли быть обусловлены регрессом болевого синдрома, улучшением самочувствия и физического состояния пациента.

В отличие от депрессии, тревожное состояние сохранялось у тех же 6 больных. Положительная динамика отмечена лишь у 1 больного в виде снижения выраженности тревоги со средней до незначительной.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о присутствии и сохранении у ряда пациентов психоэмоциональных расстройств и указывают на необходимость комплексного подхода к лечению, включающего не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку. Представляется целесообразным активное участие в лечебном процессе врача-психиатра и врача-невропатолога для разработки более эффективных методов лечения как неврологических, так и психоэмоциональных осложнений у больных ММ, получающих интенсивные индукционные и трансплантационные терапевтические методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Delforge M., Bladé J., Dimopoulos M.A. et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1086–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70068-1
2. Беляков К.М., Густов А.В. Паранеопластические полиневропатии. Н. Новгород: НГМА, 2007. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. Nizhniy Novgorod: NGMA, 2007. (In Russ.).
3. Corthals S.L., Kuiper R., Johnson D.C. et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica* 2011;96(11):1728–32. DOI: 10.3324/haematol.2011.041434
4. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9
5. Ballegaard M., Nelson L.M., Gimsing P. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(1):75–82. DOI: 10.1111/jns.12428
6. Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26(4):595–608. DOI: 10.1038/leu.2011.346
7. Shao L., Wang S., Meng H. et al. [Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95(40):3297–301. (In Chinese).
8. Lee S.E., Choi K., Han S. et al. Bortezomib pharmacokinetics in tumor response and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing therapy. *Anticancer Drugs* 2017;28(6):660–8. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000506
9. Minarik J., Pavlicek P., Pour L. et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10(4):e0123866. DOI: 10.1371/journal.pone.0123866
10. Wang H., Wang L., Lu Y. et al. Long-term outcomes of different bortezomib-based regimens in Chinese myeloma patients. *Oncotargets Ther* 2016;9:587–95. DOI: 10.2147/OTT.S97457
11. Garcia-Sanz R., Corchete L.A., Alcoceba M. et al. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol Oncol* 2017;35(4):746–51. DOI: 10.1002/hon.2337
12. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13(1):27–46. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x
13. Vaxman I., Mauerman M.L., Gatt M.L. et al. Foot drop in patients treated with bortezomib – a case series and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2022;63(3):722–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1992758

14. Argyriou A.A., Iconomou G., Kalofonos H.P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112(5):1593–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385
15. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология* 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
16. Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
16. Bechakra M., Nieuwenhoff M.D., van Rosmalen J. et al. Clinical, electrophysiological, and cutaneous innervation changes in patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy reveal insight into mechanisms of neuropathic pain. *Mol Pain* 2018;14:1744806918797042. DOI: 10.1177/1744806918797042
17. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017.
18. Badros A., Goloubeva O., Dalal J.S. et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007;110(5):1042–9. DOI: 10.1002/cncr.22921
19. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.777
20. Broyl A., Corthals S.L., Jongen J.L. et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1057–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70206-0
21. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
22. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология* 2023;16(4):426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
23. Solovev M.V., Soloveva M.V., Mendeleva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):426–48. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
23. Morawska M., Grzasko N., Kostyra M. et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015;33(4):113–9. DOI: 10.1002/hon.2149
24. Guzdar A., Costello C. Supportive care in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(2):56–61. DOI: 10.1007/s11899-020-00570-9
25. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):766. DOI: 10.3390/cancers13040766
26. Зырина Г.В., Слюсарь Т.А. Клинико-психологические особенности болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский алфавит* 2020;(22):26–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29
27. Zyrina G.V., Slyusar T.A. Clinical and psychological features of pain syndrome in multiple myeloma. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(22):26–9. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29
27. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B. et al. Prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and its impact on quality of life: a single center cross-sectional study. *Front Pharmacol* 2021;12:637593. DOI: 10.3389/fphar.2021.637593
28. Azoulay D., Giryes S., Nasser R. et al. Prediction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma and myeloma: the roles of brain-derived neurotrophic factor protein levels and a gene polymorphism. *J Clin Neurol* 2019;15(4):511–6. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.511
29. Beijers A.J., Vreugdenhil G., Oerlemans S. et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2411–20. DOI: 10.1007/s00520-015-3032-y
30. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911–20. DOI: 10.1185/030079906X132488
31. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277–99. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5
32. Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment* 1995;7(4):524–32. DOI: 10.1037/1040-3590.7.4.524
33. Nicholson I.R., Chapman J.E., Neufeld R.W. Variability in BPRS definitions of positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 1995;17(2):177–85. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00088-P
34. Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56(6):893–7. DOI: 10.1037/0022-006X.56.6.893
35. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
36. Heeringa S.G., West B.T., Berglund P.A. et al. Applied survey data analysis. 2nd edn. 2017. Chapman and Hall/CRC. DOI: 10.1201/9781315153278
37. Palumbo A., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(6):587–600. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7934
38. Yang Y., Zhao B., Lan H. et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: clinical features, molecular basis, and therapeutic approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;197:104353. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104353

Вклад авторов

Э.З. Иругова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование и окончательное одобрение статьи;
Д.Э. Выборных: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
М.В. Соловьева, С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев: получение данных для анализа, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

E.Z. Irugova: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
L.P. Mendeleva: concept development, data analysis, article editing, final article approval;
D.E. Vybornykh: data analysis and interpretation, article writing and editing;
M.V. Soloveva, S.Yu. Fedorova, M.V. Solovev: obtaining data for analysis, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

С.Ю. Федорова / S.Yu. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

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 (протокол № 171 от 27.04.2023).

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 (protocol No. 171 dated 27.04.2023).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-165-170>



Нарушения зрительно-моторных функций у детей, переживших острый лимфобластный лейкоз и опухоли центральной нервной системы

А.А. Девятерикова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва,

ул. Миклухо-Маклая, 6;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Алена Андреевна Девятерикова alena.devaterikova@gmail.com

Введение. Онкологическое заболевание и его лечение сопровождаются отсроченными эффектами терапии. Часть из них снижает качество жизни детей и может повлиять на их успеваемость в школе. Одними из таких нарушений, на которые предъявляют жалобы 70–90 % детей, переживших онкологические заболевания, являются нарушения зрительно-моторных функций.

Цель исследования – оценить состояние зрительно-моторных функций среди детей, переживших онкологические заболевания.

Материалы и методы. Исследование проведено в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г. В нем приняли участие 105 пациентов: 39 детей, переживших опухоли центральной нервной системы (23 (60 %) – медуллобластому, 16 (40 %) – астроцитому); 31 – острый лимфобластный лейкоз; 35 – контрольная группа здоровых детей. Средний возраст участников составил 12,2 (7–17) года.

Результаты. Статистически значимое снижение показателей зрительно-моторных функций по сравнению с контрольной группой выявлено у детей, переживших опухоли центральной нервной системы ($p < 0,01$) и острый лимфобластный лейкоз ($p < 0,01$). Кроме того, чем выше балл по шкале токсичности Общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v.4.3, тем ниже показатели зрительно-моторных функций ($p < 0,01$). Во всех исследованных группах наблюдался рост показателей с возрастом ($p < 0,01$): чем старше ребенок, тем выше показатели.

Заключение. У детей, переживших онкологические заболевания центральной нервной системы и острый лимфобластный лейкоз, выявлены статистически значимые нарушения зрительно-моторных функций. Эти нарушения впоследствии могут оказывать отрицательное влияние на обучение, поэтому требуют дополнительных реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление зрительно-моторных функций.

Ключевые слова: опухоль центральной нервной системы, острый лимфобластный лейкоз, зрительно-моторный навык, ремиссия, отсроченный эффект лечения

Для цитирования: Девятерикова А.А. Нарушения зрительно-моторных функций у детей, переживших острый лимфобластный лейкоз и опухоли центральной нервной системы. Онкогематология 2025;20(1):165–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-165-170>

Visual-motor function disorders in children who survived acute lymphoblastic leukemia and central nervous system tumors

A.A. Devaterikova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alena Andreevna Devaterikova alena.devaterikova@gmail.com

Background. Cancer and its treatment result in late effects of therapy. Some of them reduce the children quality of life and may affect their academic performance at school. One of such disorders, which 70–90 % of children who have survived cancer complain about, is visual-motor dysfunctions.

Aim. To assess visual-motor functions among children who have survived cancer.

Materials and methods. The study was conducted between September 2023 and September 2024. The study involved 105 children: 39 children who survived central nervous system tumors (23 (60 %) children with medulloblastoma and 16 (40 %) children with astrocytoma); 31 who survived acute lymphoblastic leukemia; 35 patients in the control group of healthy children. The average age of children was 12.2 (7–17) years.

Results. A statistically significant decrease in scores of visual-motor functions, compared with the control group, was found in children who had survived central nervous system tumors ($p < 0.01$) and acute lymphoblastic leukemia ($p < 0.01$). In addition, the higher the score on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.3 toxicity scale, the lower the scores of visual-motor functions ($p < 0.01$). In all study groups of children there was an increase in scores with age ($p < 0.01$) – the older the child, the higher the scores.

Conclusion. Statistically significant impairments of visual-motor functions were revealed in children who survived central nervous system tumors and acute lymphoblastic leukemia. These declines can later have a negative impact on learning, so they require additional rehabilitation measures aimed at restoring visual-motor functions.

Keywords: central nervous system tumor, acute lymphoblastic leukemia, visual-motor skill, remission, late effect of treatment

For citation: Deviatierikova A.A. Visual-motor function disorders in children who survived acute lymphoblastic leukemia and central nervous system tumors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):165–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-165-170>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – наиболее распространенные онкологические заболевания детского возраста. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в России с каждым годом растет число зарегистрированных случаев таких заболеваний [1]. Это может быть связано в том числе с улучшением диагностики и ранним выявлением болезни, а не только с увеличением заболеваемости как таковой.

Успехи современной медицины позволили в последние 10 лет значительно увеличить выживаемость пациентов до уровня 70–90,4 %, что, скорее всего, является пределом, который может быть достигнут за счет существующих протоколов цитотоксического лечения [2–4].

Существенное внимание уделяется новым методам диагностики, определяющим индивидуальную токсичность терапии, – генетическим полиморфизмам. Показано, что полиморфные варианты генов *ABCB1* и *SYNE2* определяют нейротоксические побочные эффекты при терапии ОЛЛ [5].

Кроме того, ведется активная разработка противоопухолевых вакцин, что позволит улучшить результаты терапии злокачественных новообразований у детей [6]. Не менее важной проблемой остается качество жизни пациентов, излеченных от ОЛЛ и опухолей ЦНС, в связи с чем педиатры, детские онкологи, реабилитологи особое внимание уделяют последствиям цитотоксического лечения. Поэтому следующим этапом после завершения лечения основного заболевания является непосредственная работа с качеством жизни детей, которые пережили онкологические заболевания [7]. Таким образом, задачей специалистов становится максимально интегрировать детей в общество, чтобы они смогли получить профессиональное образование и стать полноценными членами социума [8].

После завершения терапии у детей наблюдаются отсроченные эффекты заболевания и его лечения, ко-

торые выражаются в том числе в нейротоксичности (10–19 %), снижении показателей когнитивных и моторных функций (более чем у 50 % детей школьного возраста снижаются показатели IQ на 10 баллов и более) [9, 10]. Снижение когнитивных функций сохраняется даже в старшем возрасте. У взрослых, переживших онкологическое заболевание в детстве, показатели рабочей памяти ниже на 1,2 стандартного отклонения, а скорости обработки информации – на 2,4 [11]. Только 66 % взрослых, переживших онкологические заболевания в детском возрасте, трудоустроены. Самый низкий уровень трудоустройства выявлен среди тех, кто пережил опухоль ЦНС (51 %) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (56 %) [12]. Поэтому необходимо оказывать дополнительную реабилитационную помощь детям, пережившим онкологические заболевания, чтобы повысить их качество жизни (в том числе во взрослом возрасте).

Существуют реабилитационные протоколы, направленные на повышение когнитивных функций (улучшение памяти, внимания, планирования) путем краткосрочных тренингов. Они позволяют улучшить показатели когнитивных функций на 1–2 стандартных отклонения [13].

Однако не только когнитивные, но и зрительно-моторные функции, вносящие большой вклад в школьное обучение, значимо снижаются. Моторные нарушения у детей, переживших опухоли ЦНС, вызваны непосредственным поражением мозгового моторного центра – мозжечка [14]. Но, кроме непосредственного органического поражения, в ходе лечения используются нейротоксичные препараты (чаще всего винкристин и метотрексат), направленные на ЦНС, – то есть отрицательное влияние увеличивается [15]. При этом зрительно-моторные нарушения изучаются намного реже, чем нарушения в крупных движениях, хотя именно зрительно-моторные функции вносят значимый вклад в школьное обучение [16]. Поэтому важно оценить

степень выраженности зрительно-моторных нарушений среди детей, переживших онкологические заболевания, чтобы выявить группы риска и мишени реабилитации.

Цель исследования — оценить нарушения зрительно-моторных функций у детей, завершивших лечение ОЛЛ и опухолей ЦНС, по сравнению с контрольной группой.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г. Участниками стали 105 детей в возрасте 7–17 лет: 39 (23 (60 %) мальчика и 16 (40 %) девочек) пережили опухоли ЦНС (23 (60 %) — медуллобластому, 16 (40 %) — астроцитому); 31 (17 (55 %) мальчиков и 14 (45 %) девочек) — ОЛЛ; 35 (20 (57 %) мальчиков и 15 (43 %) девочек) — контрольная группа здоровых детей. Средний возраст детей в 3 группах составил 12,2 (7–17) года. Дети, пережившие опухоли ЦНС, получали лечение по протоколу HIT MED 2017; дети, пережившие ОЛЛ, получали лечение по протоколу ОЛЛ — Москва — Берлин 2015.

Срок ремиссии в онкологических группах не различался и составил 24–72 мес. Большинство детей достигли ремиссии в возрасте 7 лет 6 мес.

В исследовании принимали участие только дети с нормальным зрением (или скорректированным до нормального с помощью очков или линз — 16 (15 %) от всей выборки). Интеллект оценен с помощью теста Равена и составил ≥ 87 баллов.

Для оценки зрительно-моторных функций у всех детей использовали методику Beery VMI (Beery–Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration) [13]. Эта методика используется в клинической практике для оценки зрительно-моторного функционирования детей как при нормотипичном, так и при атипичном развитии. Тест состоит из 3 субтестов:

- 1) оценка моторной координации: провести линии внутри фигур, не задевая их края;
- 2) оценка зрительной перцепции: найти заданную фигуру из нескольких похожих;
- 3) оценка зрительно-моторной координации: скопировать (срисовать) заданную фигуру.

Во всех субтестах задания усложняются. Тестирование проводили в присутствии психолога с помощью карандаша и бумаги. Далее, основываясь на руководстве, каждому заданию присвоили стандартизованный балл. Медицинские параметры пациентов взяли из медицинских карт исходя из информации в анамнезе.

Токсичность лечения оценили по шкале токсичности Общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v.4.3 [17]. Шкала включает несколько подшкал, которые оценивают различные состояния организма: гематологическая токсичность, инфекции, нарушения свертываемости

крови, желудочно-кишечная, сердечно-сосудистая, печеночная, легочная токсичность, нарушения со стороны мочеполовой системы, неврологическая токсичность, гриппоподобный синдром, аллергия, кожная токсичность, метаболические, эндокринные, зрительные, стоматологические нарушения, деформации костей, нарушение роста. Шкалу токсичности заполнял лечащий врач по 5-балльной системе: 0 — нет токсичности; 1 — слабая токсичность; 2 — умеренная; 3 — выраженная; 4 — угрожающая жизни. При анализе использовали итоговый балл по шкале токсичности, предоставленный врачом-онкологом.

Статистический анализ

Данные проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка; $p < 0,05$. Для оценки влияния пола, возраста и наличия в анамнезе онкологического заболевания проводили многомерный дисперсионный анализ. Для оценки влияния фактора онкологического заболевания на каждый параметр зрительно-моторных функций проводили одномерный дисперсионный анализ. Для оценки влияния возраста на каждый параметр зрительно-моторных функций проводили одномерный дисперсионный анализ.

Результаты

Рассчитаны средние значения и стандартные отклонения в 3 группах детей (рис. 1).

Проведено сравнение средних показателей по тесту Beery VMI. Мы оценили различия между группами детей, которые пережили онкологические заболевания, и здоровыми сверстниками. В результате выявлено, что дети, пережившие онкологические заболевания, значительно отличаются от здоровых сверстников по общему баллу, полученному в рамках теста Beery VMI (см. рис. 1). Следует отметить, что дети, пережившие опухоли ЦНС, представляют собой более разнородную

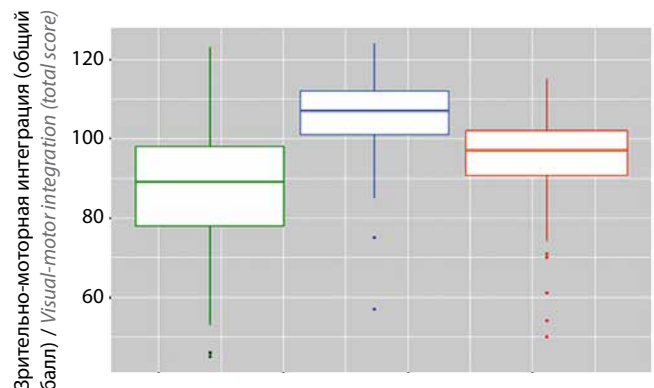


Рис. 1. Графическое представление распределения показателей общего двигательного балла по тесту Beery VMI в 3 группах детей: переживших опухоли центральной нервной системы (зеленый); переживших острый лимфобластный лейкоз (красный); контрольной группе (синий)
Fig. 1. Graphical representation of total motor score distribution according to the Beery VMI test in three groups of children: central nervous system tumor survivors (green); acute lymphoblastic leukemia survivors (red); controls (blue)

Таблица 1. Средние значения и стандартные отклонения по результатам тестов и уровень статистической значимости межгрупповых различий**Table 1.** Average values and standard deviations based on test results and the level of significance of intergroup differences

Показатель Parameter	Дети, пережившие ОЛЛ ALL survivors		Дети, пережившие опухоли ЦНС CNS tumor survivors		Контрольная группа Control group		p
	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	
Зрительно-моторная интеграция Visual-motor integration	96,2	9	89,9	15	109,1	7,2	0,000
Визуальная перцепция Visual perception	101,2	12	87,9	15,5	105,2	9,1	0,000
Моторная координация Motor coordination	95,2	12	95,9	15,5	107,4	9,6	0,000

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЦНС – центральная нервная система.

Note. ALL – acute lymphoblastic leukemia; CNS – central nervous system.

группу, так как показатели стандартного отклонения у них больше, чем в 2 других группах (табл. 1).

Дети обеих групп, пережившие онкологические заболевания, хуже справлялись со зрительно-моторными тестами по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,01$). Кроме того, полученные результаты показывают, что дети, пережившие опухоли ЦНС, хуже справляются с тестами, чем дети, пережившие ОЛЛ ($p < 0,01$).

На следующем этапе оценено влияние пола и возраста пациентов, а также наличия онкологического заболевания в анамнезе на показатели зрительно-моторных функций (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки связи онкологического заболевания в анамнезе, пола и возраста с показателями зрительно-моторных функций**Table 2.** Assessment of the relationship of pediatric cancer in anamnesis, gender and age with scores of visual-motor functions

Показатель Parameter	p
Наличие в анамнезе онкологического заболевания History of cancer	0,000
Пол Gender	0,203
Возраст Age	0,000

В результате дисперсионного анализа выявлено, что пол не вносит значимого вклада в показатели зрительно-моторных функций по тесту Beery VMI ($p = 0,203$), т. е. девочки и мальчики справляются с тестами одинаково. В то же время возраст являлся значимым фак-

тором ($p = 0$), т. е., несмотря на пережитое онкологическое заболевание, зрительно-моторные функции продолжают развитие и усложнение (чем старше ребенок, тем его показатели выше во всех 3 группах). Кроме того, наличие у детей пережитого онкологического заболевания также оказало значимое влияние на показатели теста Beery VMI. Дети, пережившие онкологическое заболевание, показали результаты значительно ниже, чем их здоровые сверстники ($p = 0$).

На следующем этапе была проведена оценка влияния показателей лечения на зрительно-моторные функции. Выбраны следующие параметры:

- время после лучевой терапии;
- токсичность лечения (баллы по шкале токсичности CTCAE v 4.3);
- локализация опухоли (только для детей, переживших онкологические заболевания ЦНС).

Для оценки вклада медицинских факторов в показатели зрительно-моторных функций по тесту Beery VMI проведен дисперсионный анализ. В каждой онкологической группе анализ проведен отдельно. В обеих группах (среди детей, переживших ОЛЛ и опухоли ЦНС) единственным значимым фактором оказалась токсичность лечения. У тех детей, у которых балл по шкале токсичности CTCAE v.4.3 был ≥ 3 , показатели зрительно-моторных функций оказались ниже, чем у тех, у кого было ≤ 2 баллов.

Обсуждение

До 90 % детей предъявляют жалобы на трудности в школьном обучении после завершения лечения онкологических заболеваний. Взрослые, пережившие онкологические заболевания в детском возрасте, сталкиваются с трудностями в трудоустройстве: 34 % остаются безработными [12]. Результаты метаанализа, вклю-

чившего исследования из 11 стран и данные 17814 пациентов и 6582 участников контрольной группы, показали, что пациенты, пережившие онкологическое заболевание, с большей вероятностью оставались на обязательном (школьном) уровне (отношение шансов (ОШ) 1,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,26–1,43) и с меньшей вероятностью получали среднее (ОШ 0,93; 95 % ДИ 0,87–1,0) или высшее образование (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,78–0,98). Им с большей вероятностью требовались особые образовательные условия (ОШ 2,47; 95 % ДИ 1,91–3,20) [18].

Современные реабилитационные методы с использованием программно-аппаратных комплексов позволяют повысить показатели когнитивных функций до такой степени, что дети перестают отличаться от здоровых сверстников по показателям когнитивных тестов [19]. Однако, прежде чем приступить к реабилитации, необходимо понимать, какие функции и в какой степени снижаются, а также что именно должно выступать в качестве реабилитационной мишени.

В результате проведенного исследования выявлены особенности развития зрительно-моторных функций у детей, переживших онкологические заболевания различного генеза. Дети, пережившие онкологические заболевания ЦНС и ОЛЛ, справляются с тестами хуже, чем здоровые сверстники, на 1 стандартное отклонение. У детей обеих групп наблюдается снижение зрительно-моторных функций, причем в группе детей, переживших опухоли ЦНС, эти снижения более выражены [20, 21].

Также выявлена обратная зависимость: чем выше балл по шкале токсичности CTCAE v.4.3, тем ниже показатели теста Beery VMI [22].

Кроме медицинских факторов, мы также исследовали наличие различий среди детей (в зависимости от

пола и возраста) в показателях зрительно-моторных функций: в аналогичных исследованиях у мальчиков чаще регистрируются отсроченные эффекты лечения [23], однако в нашем исследовании статистически значимой разницы между девочками и мальчиками не выявлено. В исследованиях, где оценивают гендерные различия в когнитивных функциях среди детей, переживших злокачественные новообразования, показатели девочек, как правило, ниже [24, 25]. Влияние пола на зрительно-моторные функции необходимо оценить на больших выборках.

Заключение

Современные методы лечения онкологических заболеваний у детей и подростков приближаются к максимально возможной эффективности. Есть шанс, что последние прорывы в изучении генетических полиморфизмов или внедрение противоопухолевых вакцин приведет к тому, что дети, пережившие онкологические заболевания, не будут предъявлять жалоб на снижение когнитивных и моторных функций. Однако в настоящее время цитотоксическое лечение снижает качество жизни детей.

Результаты нашего исследования показали, что дети обеих групп, пережившие онкологические заболевания, справляются с тестом на оценку зрительно-моторных функций значимо хуже, чем здоровые сверстники. Причем группа детей, переживших опухоли ЦНС, демонстрирует результаты значимо хуже, чем дети, пережившие ОЛЛ. Во всех группах существует возрастная динамика: чем старше ребенок, тем его показатели выше, независимо от того, есть ли в анамнезе онкологическое заболевание. Половых различий в нашем исследовании не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 2024. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014;1(1):7–12.
Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of childhood cancer in Russia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2014;1(1):7–12. (In Russ.).
3. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8.
Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. Treatment results of all IC-BFM 2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia debating club. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.).
4. Butler E., Ludwig K., Pacenta H.L. et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. CA Cancer J Clin 2021;71(4):315–32. DOI: 10.3322/caac.21665
5. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70.
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.).
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
6. Боженко В.К., Раджеш Р., Ригер А.Н. и др. Противоопухолевые вакцины. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2022;22(4):99–126.
Bozhenko V.K., Radzhesh R., Riger A.N. et al. Antitumor vaccines. Literature review. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo centra rentnengradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian

- Scientific Center of Roentgenoradiology 2022;22(4):99–126. (In Russ.).
7. Ernst M., Hinz A., Brähler E. et al. Quality of life after pediatric cancer: comparison of long-term childhood cancer survivors' quality of life with a representative general population sample and associations with physical health and risk indicators. *Health Qual Life Outcomes* 2023;21(1):65. DOI: 10.1186/s12955-023-02153-7
 8. CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. World Health Organization, 2021.
 9. Reddick W.E., Glass J.O., Palmer S.L. et al. Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *Neuro Oncol* 2005;7(1):12–9. DOI: 10.1215/S1152851704000079
 10. Armstrong C., Sun L.R. Neurological complications of pediatric cancer [published correction appears in *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(1):25]. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(1):3–23. DOI: 10.1007/s10555-020-09847-0
 11. Edelstein K., Spiegler B.J., Fung S. et al. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro Oncol* 2011;13(5): 536–45. DOI: 10.1093/neuonc/nor015
 12. Godono A., Felicetti F., Conti A. et al. Employment among childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(19):4586. DOI: 10.3390/cancers14194586
 13. Demos-Davies K., Lawrence J., Seelig D. Cancer related cognitive impairment: a downside of cancer treatment. *Front Oncol* 2024;14:1387251. DOI: 10.3389/fonc.2024.1387251
 14. L'Hotta A.J., Randolph S.B., Reader B. et al. Clinical practice guideline and expert consensus recommendations for rehabilitation among children with cancer: a systematic review. *CA Cancer J Clin* 2023;73(5):524–45. DOI: 10.3322/caac.21783
 15. Hanna S., El-Ayadi M., Abdelazeim F. Identifying fine motor difficulties in children with acute lymphoblastic leukemia: a scoping review. *Support Care Cancer* 2024;32(7):488. DOI: 10.1007/s00520-024-08667-0
 16. Brito-Suárez J.M., Camacho-Juárez F., Sánchez-Medina C.M. et al. Gross motor disorders in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and survivors: a systematic review. *Pediatr Hematol Oncol* 2022;39(7):658–71. DOI: 10.1080/08880018.2022.2045409
 17. Escolano-Pérez E., Herrero-Nivela M.L., Losada J.L. Association between preschoolers' specific fine (but not gross) motor skills and later academic competencies: educational implications. *Front Psychol* 2020;11:1044. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01044
 18. Beery K.E., Buktenica N.A. Developmental test of visual-motor integration: administration, scoring and teaching manual. Modern Curriculum Press, 1989.
 19. Saatci D., Thomas A., Botting B., Sutcliffe A.G. Educational attainment in childhood cancer survivors: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2020;105(4):339–46. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317594
 20. Sleurs C., Lemiere J., Vercruysse G. et al. Rehabilitation in pediatric oncology. *Belg J Paediatr* 2021;23(1):35–8.
 21. Oswald K.A., Bo J. Motor functioning and associated cognitive outcomes in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Child Neuropsychol* 2020;26(5):597–611. DOI: 10.1080/09297049.2019.1676406
 22. Levitch C.F., Holland A.A., Bledsoe J. et al. Comparison of neuropsychological functioning in pediatric posterior fossa tumor survivors: medulloblastoma, low-grade astrocytoma, and healthy controls. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(2):e29491. DOI: 10.1093/neuonc/noac079.494
 23. Van de Velde M.E., Kaspers G.L., Abbink F.C.H. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;114:114–30. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004
 24. Bledsoe J.C., Breiger D., Breiger M. et al. Differential trajectories of neurocognitive functioning in females *versus* males following treatment for pediatric brain tumors. *Neuro Oncol* 2019;21(10):1310–8. DOI: 10.1093/neuonc/noz092
 25. Peterson R.K., Chen Y., Oeffinger K. et al. The impact of sex and associations with treatment exposures on neurocognitive impairment in pediatric cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Int Neuropsychol Soc* 2023;29(s1):315–6. DOI: 10.1017/s1355617723004368

Благодарность. Автор выражает благодарность к.м.н. А.Ф. Карелину, д.м.н. профессору В.Н. Касаткину за научную консультацию и исправления в процессе написания статьи.

Acknowledgment. The author expresses gratitude to PhD A.F. Karelin, DSci, Professor V.N. Kasatkin for scientific consultation and corrections during the article writing.

ORCID автора / ORCID of author

А.А. Девятерикова / A.A. Deviatervikova: <https://orcid.org/0000-0002-7666-1089>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-78-01117).

Funding. This research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23-78-01117).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 8э/1317 от 27.10.2017. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 8э/1317 dated 27.10.2017.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 16.12.2024. **Принята к публикации:** 31.01.2025. **Опубликована онлайн:** 19.02.2025.

Article submitted: 16.12.2024. **Accepted for publication:** 31.01.2025. **Published online:** 19.02.2025.

Разработка метода дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней на основе демографических данных и результатов рутинных лабораторных исследований с использованием технологий машинного обучения

Н.В. Вареха¹, Н.И. Стуклов¹, К.В. Гордиенко², Р.Р. Гимадиев¹⁻³, О.Б. Щеголев³, С.Н. Кислая¹,
Е.В. Губина³, А.А. Гуркина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН»; Россия, 123007 Москва, Хорошевское шоссе, 76А;

³ООО «ЛабХаб»; Россия, 119002 Москва, Большой Власьевский пер., 14, стр. 1

Контакты: Николай Вячеславович Вареха niki2187@mail.ru

Введение. Изучение возможностей методов машинного обучения — раздела науки об искусственном интеллекте — актуально для разработки оптимальной скрининг-стратегии, определения групп риска, применения менее дорогостоящих и более доступных лабораторных тестов для оценки статуса железа в организме.

Цель исследования — подобрать подходящий алгоритм машинного обучения для прогнозирования уровня ферритина сыворотки (ФС) и оценить его применимость для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней.

Материалы и методы. Для создания модели использовали набор данных 9771 пациента с микро- и нормоцитарными анемиями. На основе демографических данных (пол и возраст), клинического анализа крови, содержания С-реактивного белка и известного уровня ФС разработаны регрессионная модель для расчета предполагаемой концентрации ФС у конкретного пациента и с использованием тех же параметров классификационная модель для определения группы уровня ФС, к которой относится пациент: I — <15 мкг/л; II — 15–100 мкг/л; III — 100–300 мкг/л; IV — ≥300 мкг/л.

Результаты. Полученная регрессионная модель обладает умеренной предиктивной способностью ($R^2 = 0,70$; медианная абсолютная ошибка 10,7 мкг/л), коэффициент корреляции между известным и прогнозируемым уровнем ФС составил $r = 0,85$ ($p < 0,05$). Классификационная модель обладает высокой диагностической точностью для разных клинических групп по уровню ФС (площадь под кривой ошибок составила 0,91; 0,79; 0,84; 0,90 и 0,96; 0,76; 0,71; 0,82 для пациентов со сниженным уровнем гемоглобина женского (<120 г/л) и мужского пола (<130 г/л) в группах I, II, III, IV соответственно).

Заключение. Прогнозирование содержания ФС с помощью разработанных моделей может использоваться в качестве точного и клинически значимого инструмента для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии (прогнозируемый ФС понижен (<100 мкг/л), содержание С-реактивного белка в норме) и анемии хронических болезней (прогнозируемый ФС в норме или повышен (>100 мкг/л), содержание С-реактивного белка повышено) в реальной врачебной практике.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, анемия хронических болезней, искусственный интеллект, машинное обучение, ферритин, С-реактивный белок

Для цитирования: Вареха Н.В., Стуклов Н.И., Гордиенко К.В. и др. Разработка метода дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических болезней на основе демографических данных и результатов рутинных лабораторных исследований с использованием технологий машинного обучения. Онкогематология 2025; 20(1):171–81.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-171-181>

Development of a method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease based on demographic data and routine laboratory tests using machine learning technologies

N. V. Varekha¹, N. I. Stuklov¹, K. V. Gordienko², R. R. Gimadiev¹⁻³, O. B. Shchegolev³, S. N. Kislaya¹, E. V. Gubina³, A. A. Gurkina¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences; 76A Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007, Russia;

³LabHub LLC; Build. 1, 14 Bolshoy Vlasievsky Pereulok, Moscow 119002, Russia

Contacts: Nikolay Vyacheslavovich Varekha niki2187@mail.ru

Background. The study of machine learning methods, a branch of artificial intelligence science, is relevant for the development of optimal screening strategies, identification of risk groups, and application of less expensive and more accessible laboratory tests to assess the body iron status.

Aim. To select an appropriate artificial intelligence algorithm for predicting serum ferritin (SF) levels and to evaluate its applicability for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases.

Materials and methods. A dataset of 9771 patients with micro-normocytic anemia was used to create the model. On the basis of demographic data (gender and age), clinical blood count, C-reactive protein level and known SF level, a regression model was developed to calculate the expected SF concentration in a particular patient and, using the same parameters, a classification model to determine the SF level group to which the patient belongs: I – <15 µg/L; II – 15–100 µg/L; III – 100–300 µg/L; IV – ≥300 µg/L.

Results. As a result, the regression model has moderate predictive ability ($R^2 = 0.70$; median absolute error was 10.7 µg/L), the correlation coefficient between known and predicted SF level was $r = 0.854$ ($p < 0.05$). The obtained classification model has high diagnostic accuracy for different clinical groups according to the SF level (AUC ROC was 0.91; 0.79; 0.84; 0.90 and 0.96; 0.76; 0.71; 0.82 for patients with reduced hemoglobin levels in women (<120 g/L) and men (<130 g/L) in groups I, II, III, IV, respectively).

Conclusion. Prediction of SF level using the developed models can be used as an accurate and clinically relevant tool for differential diagnosis of iron deficiency anemia (predicted SF is decreased (<100 µg/L), C-reactive protein is normal) and anemia of chronic diseases (predicted SF is normal or increased (>100 µg/L), C-reactive protein is increased) in real medical practice.

Keywords: iron deficiency, iron-deficiency anemia, anemia of chronic diseases, artificial intelligence, machine learning, ferritin, C-reactive protein

For citation: Varekha N.V., Stuklov N.I., Gordienko K.V. et al. Development of a method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease based on demographic data and routine laboratory tests using machine learning technologies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):171–81. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-171-181>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения анемия характеризуется снижением уровня гемоглобина <130 г/л у лиц мужского и <120 г/л у лиц женского пола [1]. Железодефицитная анемия (ЖДА) — самый распространенный вид анемии, который связан с недостатком железа в организме человека. Анемия хронических болезней (АХБ) — 2-й по распространенности вид анемии, возникающий вследствие хронического воспаления, онкологических заболеваний. Оба этих варианта составляют подавляющее число анемий, протекают в условиях железодефицитного кроветворения, поэтому часто являются гипо- и нормохромными, микро- и нормоцитарными с низким сывороточным железом и коэффициентом насыщения трансферрина железом, что, с одной стороны, позволяет объединить их в единую группу железодефицитных синдромов (ЖДС), а с другой — усложняет дифференциальную диагностику между ними.

Основной метод дифференциальной диагностики — лабораторное определение уровня ферритина

сыворотки (ФС), который является низким или нормальным при ЖДА, нормальным или повышенным при АХБ [2]. Основная проблема при этом заключается в широком диапазоне референтных значений ФС (11,0–306,8 мкг/л), а также зависимости показателей обмена железа от степени и длительности воспаления, что требует в спорных случаях использования дополнительных клинических ориентиров (например, возраст, пол, поиск основной причины анемии) и лабораторных показателей, например скорость оседания эритроцитов и содержание С-реактивного белка (СРБ) [3]. Измерение других показателей, таких как уровень гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина, является дорогостоящим, менее доступным, нестандартизованным и нерешающим в дифференциальной диагностике различных вариантов ЖДС.

Таким образом, до сих пор проблема дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ, а соответственно и поиска причин этих анемий, не до конца решена в реальной врачебной практике, а использование только рутинных лабораторных методов не позволяет

с большой долей уверенности говорить о том или ином варианте ЖДС. При этом «золотым стандартом» до сих пор остается показатель ФС. Однако распределение между низким и высоким значениями сохраняется условным, а сам метод — трудоемкий, нестандартизованный (нет единого способа определения уровня ФС и общих референтных значений для разных лабораторий), не интерпретируемый без других клинических и лабораторных показателей, поэтому не может назначаться рутинно, что требует дополнительного обоснования, отдельного назначения, повторного вызова пациента и в совокупности глобально усложняет и удорожает диагностические мероприятия [4].

Современные вычислительные методы, такие как искусственный интеллект, дают хорошую возможность решить эту проблему благодаря учету нелинейных взаимосвязей и точной настройки между факторами риска и проявлением заболеваний. Методы машинного обучения (МО) позволяют создавать прогностические модели для комплексного подхода к оценке и дифференциальной диагностике микро- и нормоцитарных анемий на основании результатов рутинных методов исследования. По данным различных авторов, создаваемые таким способом модели превосходят существующие алгоритмы в точности оценки различных ЖДС [5–12].

Цель исследования — разработать модели для количественного и качественного прогнозирования уровня ФС на основе демографических данных (пол и возраст), клинического анализа крови, содержания СРБ и оценить их применимость для дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ.

Материалы и методы

База данных

Использовали обезличенную базу данных нескольких сетевых клиничко-диагностических лабораторий, состоящую из сведений о поле и возрасте пациентов, значений СРБ, известного уровня ФС и показателей клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, ширина распределения эритроцитов по объему, содержание тромбоцитов, относительное содержание нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов, скорость оседания эритроцитов. Каждый пациент представлен в базе 1 раз.

Критериями исключения из анализа являлись возраст до 18 лет, отсутствие анемии (по критериям Всемирной организации здравоохранения). С учетом того, что макроцитарные анемии имеют характерные лабораторные и клинические особенности и такие пациенты редко направляются на исследование обмена железа, для дифференциальной диагностики модель тестировали исключительно на пациентах с микро- и нормоцитарной анемией (при среднем объеме эритроцитов <100 фл).

Всего проанализировали 9771 запись: 7987 пациентов женского и 1784 мужского пола, медианный возраст на момент сбора образцов крови составлял 42 (32–59) года и 65 (55–76) лет соответственно.

Лабораторные исследования

Параметры клинического анализа крови измеряли на автоматических гематологических анализаторах Sysmex, Beckman Coulter, Mindray; скорость оседания эритроцитов определяли на анализаторах Alifax, DIESSE, Beckman Coulter; уровень ФС и СРБ — на иммунохимических и биохимических анализаторах Roche, Beckman Coulter, Abbott.

Алгоритмы машинного обучения

Для разработки моделей решали 2 основные задачи:

- 1) задача регрессии — создание прогностической модели абсолютного значения ФС на основе всех указанных показателей;
- 2) задача классификации — создание прогностической модели определения групп ЖДС на основе тех же показателей, где ЖДА — группы I (абсолютный дефицит железа) с уровнем ФС <15 мкг/л и II (возможный дефицит железа, особенно при наличии воспаления и онкологического заболевания) с уровнем ФС 15–100 мкг/л; АХБ — группы III (без дефицита железа) с уровнем ФС 100–300 мкг/л и IV (назначение железа не рекомендуется — возможный избыток железа) с уровнем ФС ≥300 мкг/л в отношении пола и возрастного диапазона, где дефицит железа является наиболее распространенной проблемой (до 45 лет для женщин репродуктивного возраста) [13–15].

Предобработанные результаты лабораторных измерений до построения моделей случайным образом разделили на обучающую и тестовую выборки в соотношении 4:1 (7816 и 1955 пациентов). Такое разбиение является стандартным подходом в МО. Обучающая выборка используется для обучения алгоритма, а тестовая — для измерения точности работы модели на новых данных (которые модель не получала в процессе обучения).

Для решения задач регрессии уровня ФС и классификации клинических групп пациентов по уровню ФС использовали фреймворк LightAutoML [16], позволяющий в автоматическом режиме оптимизировать гиперпараметры используемых алгоритмов и произвести их блендинг. В задаче регрессии использовали линейную регрессию и градиентный бустинг на решающих деревьях (GBDT). GBDT — ансамбль решающих алгоритмических деревьев, построенных последовательно таким образом, что каждое следующее уменьшает ошибку предыдущего. В задаче классификации использовали 2 алгоритма: логистическую регрессию и GBDT [17, 18]. Реализацию линейных моделей (линейная и логистическая регрессии) взяли из библиотеки Pytorch с использованием алгоритма линейной оптимизации L-BFGS [19]. Реализацию GBDT взяли

из библиотеки LightGBM. Обучение проводили с использованием кросс-валидации на 5 частях, т.е. обучающий набор данных случайным образом разбили на 5 равных частей для более верной оценки качества моделей и выбора оптимальных гиперпараметров [20]. В качестве метрик качества моделей использовали коэффициент детерминации (R^2) и площадь под ROC-кривой для задачи регрессии и классификации соответственно, при площади $\geq 0,7$ точность считали диагностически достоверной [21].

Статистический анализ

Описательную статистику выполнили для всей выборки до деления на обучающую и тестовую. Предварительно для каждого количественного признака проверили гипотезу о его соответствии нормальному распределению с помощью тестов Шапиро–Уилка и Д'Агостино–Пирсона [22]. Сравнение выделенных категориальными параметрами (пол, диапазоны уровня ФС) групп по количественным признакам выполнили с помощью теста Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга. Значимыми считали различия при скорректированном поправкой уровне $p < 0,05$ и размере эффекта (дельта Клиффа), абсолютное значение которого $> 0,33$ [23]. Для оценки статистической взаимосвязи между количественными переменными

использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_s) с тем же уровнем значимости и порогом практической значимости $|r_s| > 0,3$. Все статистические тесты выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8, размер эффекта рассчитывали отдельно.

Результаты

Описание данных

Собранный материал характеризовался дисбалансом классов: соотношение мужчин и женщин среди пациентов (1:4,48) отличалось от популяционного (1:1,15 на 1 января 2022 г.) (табл. 1) [24].

Статистическая связь целевого признака наиболее выражена ($p < 0,05$) для следующих используемых в работе показателей на общей выборке пациентов (рис. 1): возраст ($r_s = 0,41$), уровень СРБ (0,47), ширина распределения эритроцитов по объему ($-0,33$), уровень эритроцитов ($-0,40$), средний объем эритроцитов (0,53), среднее содержание гемоглобина в эритроците (0,54), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (0,38) — для лиц женского пола; содержание СРБ (0,44), средний объем эритроцитов (0,34), среднее содержание гемоглобина в эритроците (0,36) — для лиц мужского пола.

Выборка охарактеризована малым возрастным диапазоном для мужчин: медианный возраст каждой

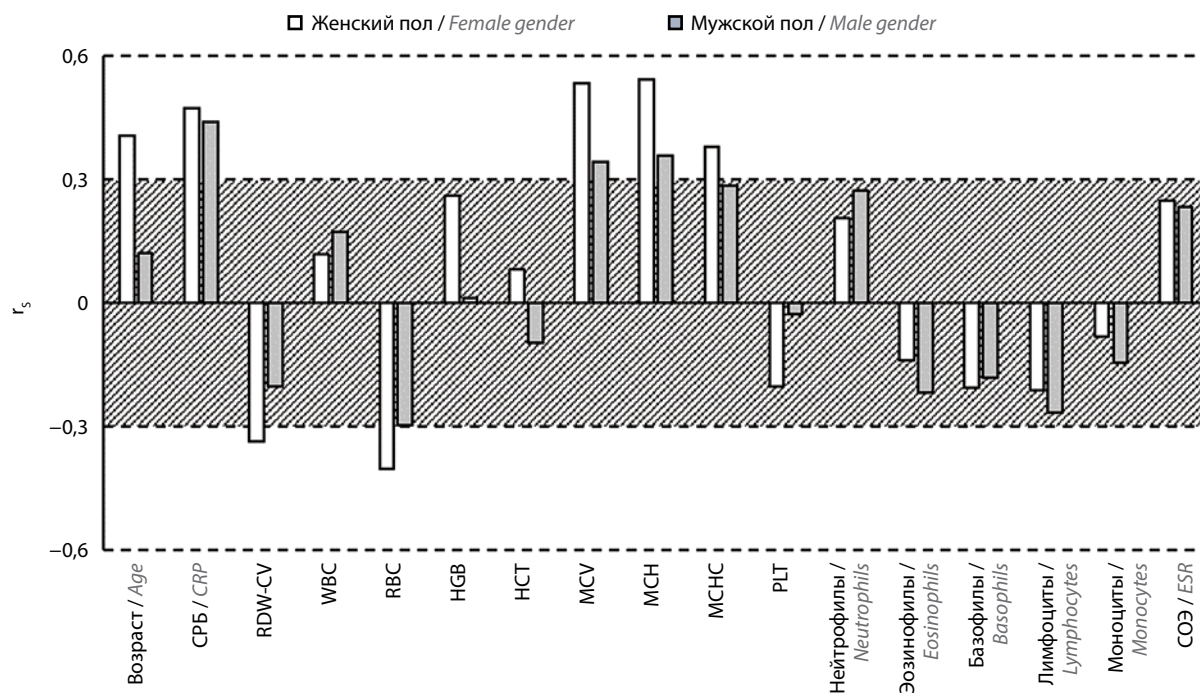


Рис. 1. Коэффициент корреляции уровня ферритина сыворотки с другими количественными параметрами. Темным выделена статистически незначимая область значений. СРБ — уровень С-реактивного белка; RDW-CV — ширина распределения эритроцитов по объему; WBC — уровень лейкоцитов; RBC — уровень эритроцитов; HGB — уровень гемоглобина; HCT — гематокрит; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; PLT — содержание тромбоцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов

Fig. 1. The correlation coefficient of serum ferritin level with other quantitative parameters. The statistically insignificant area of values is highlighted in dark. CRP — C-reactive protein level; RDW-CV — red blood cell distribution width by volume; WBC — white blood cell count; RBC — red blood cell count; HGB — hemoglobin level; HCT — hematocrit; MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin content; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT — platelet count; ESR — erythrocyte sedimentation rate

Таблица 1. Распределение пациентов по полу, группам уровня ферритина сыворотки

Table 1. Distribution of patients by gender, serum ferritin level groups

Группа Group	Число пациентов Patient number	
	Женщины (n = 7987 (81,7 %)) Women (n = 7987 (81.7 %))	Мужчины (n = 1784 (18,3 %)) Men (n = 1784 (18.3 %))
I (n = 3762 (38,5 %))	3606	156
II (n = 3227 (33 %))	2825	402
III (n = 1543 (15,8 %))	1012	531
IV (n = 1239 (12,7 %))	544	695

группы больше 58 лет. В то же время пациенты женского пола представлены шире (табл. 2).

Для СРБ половые различия не наблюдались. Данный показатель оказался важным при дифференцировании пациентов на 2 группы по уровню ФС: <100 мкг/л

и >100 мкг/л. Внутри каждого из указанных диапазонов (между группами I и II, III и IV) различий не выявлено.

По количеству эритроцитов I группа ФС статистически значимо отличалась от других групп для лиц женского пола и от III и IV — для мужского. Выраженных

Таблица 2. Характеристика демографических данных и лабораторных показателей в когорте пациентов с микро- и нормоцитарной анемией и выборках с различными диапазонами уровня ферритина сыворотки (ФС)

Table 2. Demographic data and laboratory parameters in a cohort of patients with micro- and normocytic anemia and samples with different ranges of serum ferritin level (SF)

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q ₁ –Q ₂) Median value (Q ₁ –Q ₂)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
Возраст, лет Age, years	Ж f	38 (30–46) ^{BC}	41 (32–60) ^{gD}	63 (49–73,3)	66 (55–77)
	М m	58 (45,8–67) ^{bc}	65 (54–74)	65 (59–80)	67 (56–78)
	Ж-М f-m	p < 0,01; Δ = –0,58	p < 0,01; Δ = –0,48	p < 0,01; Δ = –0,14	p = 0,35; Δ = –0,03
ФС, мкг/л SF, µg/L	Ж f	7,44 (5,2–10,4) ^{ABC}	35,4 (22,2–57) ^{GD}	163 (127–217,5) ^E	492,5 (366,9–742,2)
	М m	8,47 (5,9–11,2) ^{ABC}	47,5 (29,0–74,4) ^{GD}	189 (139,5–241) ^E	563 (412–889,5)
	Ж-М f-m	p = 0,01; Δ = –0,12	p < 0,01; Δ = –0,23	p < 0,01; Δ = –0,16	p < 0,01; Δ = –0,15
СРБ, мг/л CRP, mg/L	Ж f	1,09 (0,4–3,0) ^{BC}	2,58 (0,8–9,3) ^{gD}	10,47 (2,5–35,2)	28,61 (4,6–91,1)
	М m	1,72 (0,7–4,7) ^{bc}	3,63 (1,0–15,4) ^D	5,47 (1,7–23,4) ^e	27,86 (4,4–80,9)
	Ж-М f-m	p < 0,01; Δ = –0,18	p < 0,01; Δ = –0,12	p < 0,01; Δ = 0,14	p = 0,72; Δ = 0,01
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /L	Ж f	5,82 (4,8–7,2)	6,04 (4,9–7,7)	6,37 (4,8–8,5)	6,9 (5,1–9,4)
	М m	6,69 (5,0–8,1)	6,36 (5,1–8,1)	6,91 (5,4–8,3)	7,43 (5,7–9,8)
	Ж-М f-m	p = 0; Δ = –0,16	p = 0,02; Δ = –0,07	p < 0,01; Δ = –0,1	p = 0,01; Δ = –0,09

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q ₁ –Q ₂) Median value (Q ₁ –Q ₂)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
Эритроциты, ×10 ¹² /л Erythrocytes, ×10 ¹² /L	Ж f	4,28 (4,0–4,6) ^{aBC}	4,03 (3,8–4,3) ^d	3,93 (3,7–4,2)	3,77 (3,4–4,0)
	М m	4,57 (4,2–4,9) ^{bC}	4,26 (4,0–4,6)	4,15 (3,8–4,4)	4,01 (3,6–4,3)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,28$	$p < 0,01; \Delta = -0,3$	$p < 0,01; \Delta = -0,29$	$p < 0,01; \Delta = -0,29$
HGB, г/л HGB, g/L	Ж f	109 (100–116) ^a	115 (110–118)	114 (107–118)	110 (100–116)
	М m	109 (90–122) ^{aB}	121 (109–126)	123 (115–128)	119 (107–125)
	Ж-М f-m	$p = 0,6; \Delta = -0,03$	$p < 0,01; \Delta = -0,32$	$p < 0,01; \Delta = -0,55$	$p < 0,01; \Delta = -0,42$
HCT, % HCT, %	Ж f	34,6 (32,4–36,3)	35,3 (33,8–36,5)	34,9 (33,1–36,4)	33,85 (30,8–35,7)
	М m	35,75 (30,6–38,9)	37,4 (34,4–39,2)	37,6 (35,2–39)	36,3 (32,8–38,3)
	Ж-М f-m	$p = 0,01; \Delta = -0,12$	$p < 0,01; \Delta = -0,36$	$p < 0,01; \Delta = -0,47$	$p < 0,01; \Delta = -0,36$
MCV, фл MCV, fl	Ж f	80,7 (74,9–85,5) ^{ABC}	87,8 (83,3–91,3)	88,9 (85,1–92,5)	90 (86,3–93,4)
	М m	75,9 (70,1–82,2) ^{ABC}	86,6 (81,9–91,2)	89,6 (85,9–93,8)	90,3 (86,1–94,1)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,29$	$p = 0,04; \Delta = 0,07$	$p = 0,01; \Delta = -0,08$	$p = 0,24; \Delta = -0,04$
MCH, пг MCH, pg	Ж f	25,2 (22,7–27,3) ^{ABC}	28,5 (26,5–30)	28,7 (27,4–30)	29,1 (27,9–30,3)
	М m	22,9 (19,9–25,9) ^{ABC}	27,9 (25,2–29,7) ^d	29,2 (27,8–30,7)	29,4 (28,1–30,5)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,3$	$p < 0,01; \Delta = 0,11$	$p < 0,01; \Delta = -0,14$	$p = 0,03; \Delta = -0,07$
MCHC, г/дл MCHC, g/dL	Ж f	31,3 (30–32,3) ^{abc}	32,4 (31,4–33,2)	32,3 (31,3–33,1)	32,3 (31,4–33,1)
	М m	30,4 (28,6–31,7) ^{aBC}	32 (30,9–32,7)	32,6 (31,7–33,4)	32,6 (31,7–33,4)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,27$	$p < 0,01; \Delta = 0,18$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p = 0,01; \Delta = -0,1$
RDW-CV, %	Ж f	15,8 (14,3–17,4) ^{ab}	14 (13,1–15,5)	14,1 (13,2–15,4)	14,5 (13,5–16)
	М m	17,9 (15,13–20) ^{aBC}	15,15 (13,7–17,7)	14,2 (13,4–15,2)	14,2 (13,4–15,9)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,31$	$p < 0,01; \Delta = -0,3$	$p = 0,24; \Delta = -0,04$	$p = 0,19; \Delta = 0,05$
PLT, ×10 ⁹ /л PLT, ×10 ⁹ /L	Ж f	290,5 (241–349)	257 (212–311)	258 (198–320)	264,5 (196,8–354,3)
	М m	294,5 (238,8–360,3) ^{ab}	237,5 (193–302,5)	238 (188–291)	251 (194–328)

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	Пол Gender	Медиана значения (Q_1-Q_2) Median value (Q_1-Q_2)			
		I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV
PLT, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{L}$	Ж-М f-m	$p = 0,72; \Delta = -0,02$	$p < 0,01; \Delta = 0,13$	$p < 0,01; \Delta = 0,12$	$p = 0,11; \Delta = 0,06$
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	Ж f	56,4 (49,9–63,2) ^c	58,3 (50,6–66,7) ^d	61,65 (53,4–70,3)	67,75 (57,6–77,9)
	М m	58,6 (52,4–64,8) ^b	59,2 (52,0–66,8)	61,9 (54,4–69,5)	66,2 (58,5–75,1)
	Ж-М f-m	$p = 0,01; \Delta = -0,13$	$p = 0,33; \Delta = -0,03$	$p = 0,83; \Delta = -0,01$	$p = 0,13; \Delta = 0,05$
Эозинофилы, % Eosinophils, %	Ж f	1,9 (1,1–3)	1,8 (1–3)	1,4 (0,4–2,7)	1 (0,2–2,6)
	М m	2,15 (1,2–3,3)	2,2 (1,1–3,8)	1,9 (0,9–3,3)	1,3 (0,3–2,8)
	Ж-М f-m	$p = 0,06; \Delta = -0,09$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p < 0,01; \Delta = -0,16$	$p = 0,05; \Delta = -0,07$
Базофилы, % Basophils, %	Ж f	0,6 (0,4–0,9) ^b	0,5 (0,3–0,8)	0,4 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,7)
	М m	0,6 (0,3–0,9)	0,6 (0,4–0,8)	0,5 (0,3–0,8)	0,4 (0,2–0,7)
	Ж-М f-m	$p = 0,47; \Delta = 0,04$	$p = 0,04; \Delta = -0,07$	$p < 0,01; \Delta = -0,12$	$p = 0,03; \Delta = -0,07$
Моноциты, % Monocytes, %	Ж f	8,1 (6,8–9,7)	7,7 (6,3–9,3)	8,1 (6,4–9,8)	7,4 (5,2–9,4)
	М m	9,0 (7,9–10,9)	9,3 (7,6–11,2)	9,1 (7,3–10,6)	8,4 (6,5–10,4)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = -0,22$	$p < 0,01; \Delta = -0,32$	$p < 0,01; \Delta = -0,18$	$p < 0,01; \Delta = -0,19$
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Ж f	31,9 (26–37,8) ^b	30,5 (23,2–37,3) ^d	27,1 (20,1–34,6)	22,1 (13,8–29,5)
	М m	28,2 (23,3–34,3) ^b	27,4 (20,6–34,4)	25,3 (18,7–31,9)	21,5 (15,1–28,4)
	Ж-М f-m	$p < 0,01; \Delta = 0,21$	$p < 0,01; \Delta = 0,15$	$p = 0,01; \Delta = 0,09$	$p = 0,84; \Delta = -0,01$
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	Ж f	13 (6–24) ^{b,c}	15 (6–30) ^d	27 (13–44)	36 (19–54)
	М m	14 (6,75–24,25) ^b	18 (9–33)	23 (9–36)	30 (14–51)
	Ж-М f-m	$p = 0,53; \Delta = -0,03$	$p = 0; \Delta = -0,1$	$p < 0,01; \Delta = 0,13$	$p = 0; \Delta = 0,11$

Примечание. А, В, С, G, D, E – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между парами групп I–II, I–III, I–IV, II–III, II–IV, III–IV соответственно при $|A| \geq 0,47$; а, b, c, g, d, e – то же при $|A| \geq 0,33$; ж – женский пол; м – мужской пол; СРБ – С-реактивный белок; HGB – уровень гемоглобина; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему; PLT – содержание тромбоцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Note. A, B, C, G, D, E – statistically significant differences ($p < 0.05$) between pairs of groups I–II, I–III, I–IV, II–III, II–IV, III–IV, respectively, with $|A| \geq 0.47$; a, b, c, g, d, e – the same for $|A| \geq 0.33$; f – female gender; m – male gender; CRP – C-reactive protein; HGB – hemoglobin level; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin content; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV – red blood cell distribution width by volume; PLT – platelet count; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

половых различий по данному показателю не выявлено.

Значения гематокрита выше для лиц мужского пола рассматриваемой выборки, но значимо только для групп II–IV.

Показатели среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, ширины распределения эритроцитов по объему, уровня тромбоцитов в той или иной степени позволяют дифференцировать I группу по содержанию ФС. Половых различий не отмечено.

Лейкоцитарная формула оказалась малоинформативной при выделении пациентов на группы по ФС: различались только группы I и IV по уровню нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов вне зависимости от пола.

Резюмируя, отметим, что практически все показатели способствуют явному разделению I и II–IV групп, небольшая часть позволяет выделить II группу ФС и только 1 показатель демонстрирует значимое различие между группами III и IV, но исключительно для мужчин, что, вероятно, определяет понижение качества модели для более высоких значений ФС.

Характеристики полученной регрессионной модели

На основе полученных данных на обучающей выборке с помощью МО разработана регрессионная модель, предназначенная для количественного определения прогнозируемого ФС на основе описанных выше демографических и лабораторных показателей уровня ФС у конкретного пациента: $R^2 = 0,70$; медианная абсолютная ошибка – 10,7 мкг/л; средняя абсолютная ошибка – 0,69 %; корень из среднеквадратичной ошибки – 171,9 мкг/л. Выявлена сильная корреляция известного уровня ФС с прогнозируемым ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Таблица 4. Параметры качества классификационной модели

Table 4. Quality parameters of the classification model

Показатель Parameter	I группа Group I		II группа Group II		III группа Group III		IV группа Group IV	
Пол Gender	ж f	м m	ж f	м m	ж f	м m	ж f	м m
AUC ROC (OvR)*	0,91	0,96	0,79	0,76	0,84	0,71	0,90	0,82
Чувствительность, % Sensitivity, %	82,3	46,2	68,6	46,7	26,9	49,1	29,6	71,4
Специфичность, % Specificity, %	81,7	99,4	73,4	84,7	95,0	78,6	98,1	74,6

*Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Здесь и в табл. 5: AUC ROC (OvR) – площадь под ROC-кривой, рассчитанная по методу One-vs-Rest; ж – женский пол; м – мужской пол.

*Differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Note. Here and in table 5: AUC ROC (OvR) – area under the ROC-curve calculated using the One-vs-Rest method; f – female gender; m – male gender.

Таблица 3. Характеристики регрессионной модели в отношении диапазонов уровней ферритина сыворотки

Table 3. Regression model characteristics regarding serum ferritin ranges

Клиническая группа Clinical group	MedAE, мкг/л MedAE, µg/L	MAPE, %	RMSE, мкг/л RMSE, µg/L
I	3,4	0,85	12,1
II	14,5	0,62	42,8
III	73,9	0,54	109,6
IV	292,8	0,56	543,6

Примечание. MedAE – медианная абсолютная ошибка; MAPE – средняя абсолютная ошибка; RMSE – корень из среднеквадратичной ошибки.

Note. MedAE – median absolute error; MAPE – mean absolute percentage error; RMSE – root mean square error.

Характеристики разработанной классификационной модели

Характеристики второй классификационной модели, разрабатываемой для наглядной оценки медианной абсолютной ошибки расчетного уровня ФС в разных клинических группах по уровню ФС, представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлены данные о диагностической точности классификационной модели в зависимости от пола пациентов в различных клинических группах по уровню ФС на тестовой выборке. Фактор возраста до и после 45 лет представлен в табл. 5.

Обсуждение

Разработка прогностических моделей содержания ФС в диагностике микро- и нормоцитарных анемий на основании демографических данных и результатов рутинных методов исследования может быть перспективна

Таблица 5. Параметры качества классификационной модели в различном возрастном диапазоне (до и после 45 лет)

Table 5. Quality parameters of the classification model in different age ranges (before and after 45 years)

Параметр Parameter	I группа Group I		II группа Group II		III группа Group III		IV группа Group IV	
Пол Gender	Ж f	М m	Ж f	М m	Ж f	М m	Ж f	М m
AUC ROC (OvR) ≤45 лет* AUC ROC (OvR) ≤45 years*	0,88	0,99	0,82	0,66	0,80	0,67	0,90	0,82
AUC ROC (OvR) >45 лет* AUC ROC (OvR) >45 years*	0,93	0,97	0,75	0,77	0,77	0,74	0,85	0,82

*Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

в клинической практике ввиду дороговизны и зачастую ограниченной доступности и точности интерпретации анализов, необходимых для проведения дифференциальной диагностики ЖДС [4]. Создание подходящих диагностических алгоритмов для дифференциации ЖДА и АХБ является актуальным, поскольку эти клинические группы преобладают в популяции и требуют различных терапевтических подходов [3].

Согласно результатам нашего исследования, регрессионная модель продемонстрировала удовлетворительную предсказательную способность расчета уровня ФС ($R^2 = 0,70$). Медианная абсолютная ошибка (медиана абсолютных разностей между известным (измеренным) и предсказанным значениями) составила 10,7 мкг/л на всем диапазоне измерения уровня ФС. Выявлена сильная корреляция известного уровня ФС с прогнозируемым ($r = 0,85$), что согласуется с данными Y. Luo и соавт. ($r = 0,73$) [7].

Классификационная модель показала высокую прогностическую точность определения уровня ФС в разных клинических группах и возрастных диапазонах у пациентов с микро- и нормоцитарной анемией. Медианная абсолютная ошибка составила 3,4 мкг/л для пациентов с уровнем ФС <15,0 мкг/л. Площадь под ROC-кривой составила 0,79–0,91 и 0,71–0,96 для пациентов женского и мужского пола; 0,80–0,90 и 0,66–0,99 для пациентов моложе 45 лет и 0,75–0,93 и 0,74–0,97 для пациентов старше 45 лет у лиц женского и мужского пола в разных клинических группах по уровню ФС соответственно. Впервые оценены параметры точности алгоритмов МО в разных популяциях пациентов с ЖДС, в том числе у женщин репродуктивного возраста.

Тем не менее необходимо учитывать несколько ограничений. Во-первых, алгоритмы могут быть использованы только для конкретной популяции (например, взрослые пациенты с анемией), для которой они были обучены и проверены. Во-вторых, при ре-

ализации алгоритмов МО следует учитывать новый Европейский регламент диагностики *in vitro*: классифицировать модели как медицинские изделия в зависимости от степени риска заболеваний, документировать и валидировать алгоритмы МО, управлять изменениями в МО, соблюдать этику и принципы защиты персональных данных, программного обеспечения. Кроме того, измерение ФС плохо гармонизировано, и для каждой лаборатории используются разные тест-системы и референтные интервалы.

С другой стороны, у исследования есть несколько ключевых сильных сторон. Во-первых, алгоритм МО разработан с использованием больших объемов данных. Во-вторых, разработанные модели обучены и протестированы с использованием наборов данных, полученных в лаборатории с применением различных гематологических, биохимических и иммунохимических анализаторов с разными аналитическими характеристиками (линейный диапазон, чувствительность и специфичность). Также возможно интегрировать эти алгоритмы непосредственно в медицинские и лабораторные информационные системы.

Заключение

Разработаны регрессионная и классификационная модели МО для предсказания количественного содержания ФС ($p < 0,05$) и дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ ($p < 0,05$) на основании демографических данных, клинического анализа крови и уровня СРБ. Полученные алгоритмы могут быть рекомендованы для использования в клинической практике ввиду высокой достоверности полученных результатов в разных возрастных и клинических группах.

Дальнейшая работа будет направлена на совершенствование разработанных моделей и их клиническую апробацию среди различных групп населения, что в конечном итоге будет способствовать внедрению персонализированного подхода к терапии в области гематологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. Geneva: World Health Organization, 2011. 6 p.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 Ministry of Health of Russia. Iron deficiency anemia. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 (In Russ.).
3. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации. Тихоокеанский медицинский журнал 2019;(1):33–7. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37 Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases — the key mechanisms of pathogenesis and the attempt of the classification. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2019;(1):33–7. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37
4. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. Am J Clin Nutr 2017;106(Suppl 6):1615S–9. DOI: 10.3945/ajcn.117.155895
5. Dogan S., Turkoglu I. Iron-deficiency anemia detection from hematology parameters by using decision trees. Int J Sci Technol 2008;3(1):85–92.
6. Azarkhish I., Raoufy M.R., Gharibzadeh S. Artificial intelligence models for predicting iron deficiency anemia and iron serum level based on accessible laboratory data. J Med Syst 2012;36(3):2057–61. DOI: 10.1007/s10916-011-9668-3
7. Luo Y., Szolovits P., Dighe A.S., Baron J.M. Using machine learning to predict laboratory test results. Am J Clin Pathol 2016;145(6):778–88. DOI: 10.1093/ajcp/aqw064
8. Pullakhandam S., McRoy S. Classification and explanation of iron deficiency anemia from complete blood count data using machine learning. BioMedInformatics 2024;4(1):661–72. DOI: 10.3390/biomedinformatics4010036
9. Yılmaz Z., Bozkurt M.R. Determination of women iron deficiency anemia using neural networks. J Med Syst 2012;36(5):2941–5. DOI: 10.1007/s10916-011-9772-4
10. Kurstjens S., de Bel T., van der Horst A. et al. Automated prediction of low ferritin concentrations using a machine learning algorithm. Clin Chem Lab Med 2022;60(12):1921–8. DOI: 10.1515/ccml-2021-1194
11. Terzi E., Sarbacak B., Sağlam F., Cengiz M.A. A novel expert system for diagnosis of iron deficiency anemia. Comput Math Methods Med 2022;2022:7352096. DOI: 10.1155/2022/7352096
12. McDermott M., Dighe A.S., Szolovits P. et al. Using machine learning to develop smart reflex testing protocols. J Am Med Inform Assoc 2023;31(2):416–25. DOI: 10.1093/jamia/ocad187
13. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020.
14. Schop A., Stouten K., van Houten R. et al. Diagnostics in anaemia of chronic disease in general practice: a real-world retrospective cohort study. BJGP Open 2018;2(3):bjgpopen18X101597. DOI: 10.3399/bjgpopen18x101597
15. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352(10):1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809
16. Vakhrushev A., Ryzhkov A., Savchenko M. et al. LightAutoML: AutoML solution for a large financial services ecosystem. arXiv 2021;2109.01528. DOI: 10.48550/arXiv.2109.01528
17. Nick T.G., Campbell K.M. Logistic regression. Methods Mol Biol 2007;404:273–301. DOI: 10.1007/978-1-59745-530-5_14
18. Ke G., Meng Q., Finley T. et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. Advances in neural information processing systems 2017;30:3149–57.
19. Moritz P., Nishihara R., Jordan M. A linearly-convergent stochastic L-BFGS algorithm. Artificial Intelligence and Statistics 2016;249–58.
20. Fushiki T. Estimation of prediction error by using K-fold cross-validation. Statistics and Computing 2011;21:137–46. DOI: 10.1007/s11222-009-9153-8
21. Swets J.A., Dawes R.M., Monahan J. Better decisions through science. Sci Am 2000;283(4):82–7. DOI: 10.1038/scientificamerican1000-82
22. Das K.R., Imon A. A brief review of tests for normality. Am J Theor Appl Stat 2016;5(1):5–12. DOI: 10.11648/j.ajtas.20160501.12
23. Meissel K., Yao E.S. Using Cliff's delta as a non-parametric effect size measure: an accessible web app and R tutorial. Practical Assessment, Research, and Evaluation 2024;29(1). DOI: 10.7275/pare.1977
24. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. 2021. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (дата обращения 23.04.2022). Federal State Statistics Service. Population of the Russian Federation by gender and age by January 1, 2021. 2021. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (accessed 23.04.2022).

Вклад авторов

Н.В. Вареха: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание текста статьи;
 Н.И. Стуклов: разработка концепции и дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи;
 К.В. Гордиенко: статистическая обработка данных;
 Р.Р. Гимадиев: предоставление материалов исследования, написание текста статьи;
 О.Б. Щеголев: создание алгоритмов машинного обучения;
 С.Н. Кислая, Е.В. Губина, А.А. Гуркина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

N.V. Varekha: concept and design development, data interpretation, article writing;
 N.I. Stuklov: concept and design development, article writing, final article approval;
 K.V. Gordienko: statistical analysis;
 R.R. Gimadiev: providing research materials, article writing;
 O.B. Shchegolev: creation of machine learning algorithms;
 S.N. Kislaya, E.V. Gubina, A.A. Gurkina: review of publications on the article topic, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Вареха / N.V. Varekha: <https://orcid.org/0009-0004-0969-6144>
 Н.И. Стуклов / N.I. Stuklov: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>
 К.В. Гордиенко / K.V. Gordienko: <https://orcid.org/0000-0002-5381-1013>

Р.Р. Гимадиев / R.R. Gimadiev: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3317>
О.Б. Щеголев / O.B. Shchegolev: <https://orcid.org/0000-0002-3493-1415>
С.Н. Кислая / S.N. Kislaya: <https://orcid.org/0000-0002-2523-5944>
Е.В. Губина / E.V. Gubina: <https://orcid.org/0009-0004-7507-8205>
А.А. Гуркина / A.A. Gurkina: <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

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 этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Обезличенная выгрузка данных получена из лабораторной информационной системы медицинских лабораторий.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the ethical committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Anonymized data was obtained from the medical laboratory information system.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

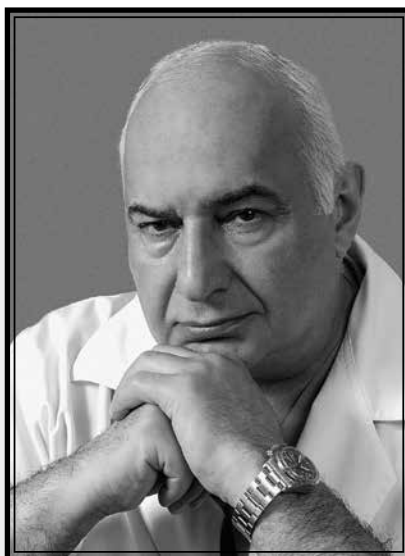
Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Ушел из жизни Михаил Иванович Давыдов

С глубоким прискорбием сообщаем, что 8 февраля 2025 г. на 78-м году жизни скончался Михаил Иванович Давыдов, выдающийся советский и российский хирург-онколог, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2001–2017), главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, главный онколог Медицинского центра Управления делами Президента РФ, президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии, Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов, Нью-Йоркской академии наук.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 г. в городе Конотопе, Сумской области. В 1975 г. окончил Первый Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова. После завершения ординатуры и аспирантуры в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина он посвятил свою жизнь развитию отечественной онкологии.

Блестящий хирург, ученый, педагог, организатор медицинской науки,



Михаил Иванович оставил после себя огромное научное и практическое наследие. В течение многих лет он руководил отделением хирургии онкологических заболеваний, а в 2001 г. возглавил Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, которым управлял до 2017 г.

Под его руководством были разработаны и внедрены уникальные методы оперативного лечения злокачественных новообразований, позволившие спасти тысячи жизней. Михаил Иванович являлся основателем школы торако-абдоминальной хирургии в России и внес неоценимый вклад в развитие онкологической науки. Результаты его научных трудов и клинических исследований стали основой для новых методов диагностики и лечения рака.

М.И. Давыдов — автор более 300 научных публикаций, множества

монографий, патентов и учебных пособий, которые до сих пор востребованы в медицинских вузах страны. Результаты его работ имели международное признание, а его выступления на конференциях всегда привлекали внимание ведущих онкологов мира.

За выдающиеся достижения в области медицины Михаил Иванович Давыдов был удостоен множества государственных наград, в том числе звания заслуженного деятеля науки РФ, Государственной премии РФ в области науки и техники, а также ордена «За заслуги перед Отечеством».

М.И. Давыдов воспитал не одно поколение талантливых врачей и ученых, передавая свой бесценный опыт, знания и высочайшие стандарты медицинской этики. Коллеги, ученики и многочисленные пациенты Михаила Ивановича навсегда запомнят его не только как выдающегося хирурга, но и как доброго, отзывчивого человека, готового всегда прийти на помощь.

Светлая память о Михаиле Ивановиче Давыдове навсегда останется в сердцах всех, кто его знал, работал с ним и кому он помог в своей жизни. Наследие Михаила Ивановича продолжит жить в его трудах, учениках и спасенных жизнях.