

ONCOHEMATOLOGY

Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: обоснование междисциплинарного взаимодействия

Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения

5q – как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток

Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфекции

Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей: клинические и генетические аспекты

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2
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, клинко-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 .

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.

2^{ТОМ 20}
'25

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2025.
Том 20. № 2. 1–152.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии
«Лайдер 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, заведующая 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)*

Россиен 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

2 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. 2. 1–152.

© 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)

Mendeleva, 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)

Parovichenkova, 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

- О.Ю. Виноградова, А.Л. Неверова, М.В. Черников, В.П. Косенкова, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева, А.Р. Векуа, В.В. Птушкин*
Особенности региональных эпидемиологических показателей хронических миелопролиферативных новообразований. 16

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

- Е.И. Касихина, Н.Н. Потеев, О.В. Жукова, М.Н. Острцова*
Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: обоснование междисциплинарного взаимодействия. 30
- Д.И. Шихбабаева, О.Ю. Виноградова, Ю.Н. Кобзев, А.Л. Неверова, С.Г. Малахо, М.А. Молитвина, М.М. Панкрашкина, М.В. Черников, В.В. Птушкин*
Генетические особенности вялотекущих и агрессивных форм системного мастоцитоза 37
- А.Н. Петрова, Е.Г. Ломаца, Е.В. Морозова, О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, Ю.Ю. Власова, Е.А. Кузьмина, О.В. Кулемина, И.С. Немченко, А.В. Быкова, А.Б. Сударинов, А.В. Кохно, А.Г. Туркина*
Результаты терапии асцинином больных хроническим миелолейкозом с мутацией Т315I в рамках программы расширенного доступа 53

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, И.Н. Серебрякова*
Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения. 67
- М.Н. Паутова, Л.Е. Колоскова, А.В. Колосков, В.Н. Марченко*
5q— как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток 75

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- О.А. Власова, Е.М. Жидкова, Е.С. Лылова, А.Н. Демко, М.Г. Якубовская, Т.Т. Валиев, Е.А. Лесовая*
Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами *in vitro* 80
- Е.Н. Воропаева, О.Б. Серегина, М.С. Войтко, Т.Н. Бабаева, Н.В. Скворцова, В.Н. Максимов, Т.И. Поспелова*
Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы 87
- А.Б. Логинова, И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Цой, Е.Е. Звонков*
Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема 104

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И БУДУЩЕЕ ГЕННО-КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян

Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии
в лечении ВИЧ-инфекции 115

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.С. Осипов, А.А. Антонов, В.В. Иванов, Г.Н. Салогуб

Инвазивный аспергиллез у пациентов с острым миелоидным лейкозом: сложности выбора
первой линии терапии в реальной клинической практике и фармакоэкономический анализ
целесообразности применения новых антимикотиков 126

*З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, А.Л. Кашанина, В.В. Семенова, А.Р. Железняк,
Л. Сердан Рамос, А.Ю. Иконникова, Т.В. Наседкина*

Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских
лимфом у детей: клинические и генетические аспекты. 138

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

- O. Yu. Vinogradova, A. L. Neverova, M. V. Chernikov, V. P. Kosenkova, M. M. Pankrashkina, D. I. Shikhbabaeva, A. R. Vekua, V. V. Ptushkin*
Characteristics of regional epidemiological indicators of chronic myeloproliferative neoplasms. 16

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT ADVANCES

- E. I. Kasikhina, N. N. Potekaev, O. V. Zhukova, M. N. Ostretsova*
Monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis: rationale for interdisciplinary collaboration 30
- D. I. Shikhbabaeva, O. Yu. Vinogradova, Yu. N. Kobzev, A. L. Neverova, S. G. Malakho, M. A. Molitvina, M. M. Pankrashkina, M. V. Chernikov, V. V. Ptushkin*
Genetic features of indolent and advanced forms of systemic mastocytosis 37
- A. N. Petrova, E. G. Lomaia, E. V. Morozova, O. A. Shukhov, E. Yu. Chelysheva, Yu. Yu. Vlasova, E. A. Kuzmina, O. V. Kulemina, I. S. Nemchenko, A. V. Bykova, A. B. Sudarikov, A. V. Kokhno, A. G. Turkina*
Results of asciminib therapy as part of managed access program in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation 53

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

- O. D. Gurieva, T. T. Valiev, I. N. Serebryakova*
Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia: diagnostic and treatment features 67
- M. N. Pautova, L. E. Koloskova, A. V. Koloskov, V. N. Marchenko*
5q– as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome with blast excess 75

CURRENT BASIC RESEARCH IN HEMATOLOGY AND PRACTICAL MEDICINE

- O. A. Vlasova, E. M. Zhidkova, E. S. Lylova, A. N. Demko, M. G. Yakubovskaya, T. T. Valiev, E. A. Lesovaya*
Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects *in vitro* 80
- E. N. Voropaeva, O. B. Seregina, M. S. Voytko, T. N. Babaeva, N. V. Skvortsova, V. N. Maksimov, T. I. Pospelova*
The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma 87
- A. B. Loginova, I. V. Galtseva, A. E. Grachev, K. A. Nikiforova, N. M. Kapranov, Yu. A. Tsoy, E. E. Zvonkov*
Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenstrom's macroglobulinemia 104

CURRENT ASPECTS AND THE FUTURE OF GENE-CELL IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HIV INFECTION

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzade, A.A. Ogannisyan

Current trends and future of gene-cell immunotherapy in the treatment of HIV infection 115

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

Yu.S. Osipov, A.A. Antonov, V.V. Ivanov, G.N. Salogub

**Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: difficulties
in choosing first-line therapy in real clinical practice and pharmacoeconomic
analysis of the feasibility of using new antifungal drugs 126**

*Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, A.L. Kashanina, V.V. Semenova, A.R. Zheleznyak,
L. Serdan Ramos, A.Yu. Ikonnikova, T.V. Nasedkina*

**Neurotoxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas
in children: clinical and genetic aspects 138**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-16-29>

Особенности региональных эпидемиологических показателей хронических миелопролиферативных новообразований

О.Ю. Виноградова¹⁻³, А.Л. Неверова¹, М.В. Черников¹, В.П. Косенкова¹, М.М. Панкрашкина¹,
Д.И. Шихбабаева¹, А.Р. Векуа¹, В.В. Птушкин¹⁻⁴

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;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anuyta6549@yandex.ru

Введение. Сведения об эпидемиологической картине хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), а также в большей степени Ph-негативных хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН Ph⁻), в России очень скудны, каждое региональное популяционное исследование важно для получения информации о заболеваниях в целом.

Цель исследования – анализ региональной эпидемиологической ситуации, касающейся наиболее часто встречаемых ХМПН, на протяжении значительного периода времени (2012–2023 гг.).

Материалы и методы. Проведено клинко-эпидемиологическое популяционное ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование ХМЛ и классических ХМПН Ph⁻ (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) на базе Московского городского гематологического центра ММНКЦ им. С.П. Боткина. Период наблюдения – с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2023 г. В исследовательскую базу данных внесены сведения из медицинской документации больных региона (Москва).

Результаты. В базе данных к моменту анализа, начиная с 2000 г., зарегистрированы 2191 пациент с ХМЛ и 5831 пациент с ХМПН Ph⁻. В обеих когортах преобладали женщины с соотношением 1:1,1 при ХМЛ и 1:1,6 при ХМПН Ph⁻. Медиана возраста больных при диагностике ХМЛ составила 55 лет (мужчины – 52, женщины – 57); ХМПН Ph⁻ – 64 года (мужчины – 62, женщины – 64). За исследованный период (2012–2023 гг.) отмечены увеличение данного показателя и рост доли диагностированных пациентов в возрасте 65 лет и старше, что не наблюдалось при ХМПН Ph⁻. Однако выявлено увеличение медианы возраста и доли пожилых больных в общих когортах не только ХМЛ, но и ХМПН Ph⁻. Регистрируемая распространенность ХМЛ и ХМПН Ph⁻ за 12 лет выросла на 90 % (с 6,0 до 11,4 случая на 100 тыс. населения) и 93 % (с 15,28 до 29,46 случая на 100 тыс. населения) соответственно. Высокая степень достоверности линейных трендов говорит о равномерном росте распространенности ХМЛ и ХМПН Ph⁻. Показатель регистрируемой заболеваемости ХМЛ за 12 лет вырос с 0,74 до 1,13 случая на 100 тыс. населения в год; ХМПН Ph⁻ – с 2,05 до 2,84 случая. Наблюдалась тенденция к росту регистрируемой смертности с 0,23 до 0,36 случая на 100 тыс. населения в год при ХМЛ, с 0,87 до 1,04 случая на 100 тыс. населения в год при ХМПН Ph⁻; максимальные показатели в обеих когортах наблюдались в период пандемии COVID-19, при ХМПН Ph⁻ рост был более выражен. На протяжении 12 лет показатель регистрируемой заболеваемости всегда преобладал над показателем регистрируемой смертности. В целом пандемия не оказала значительного влияния на регистрируемые эпидемиологические показатели обеих когорт. В общей группе ХМЛ (все фазы) 2-, 5-, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 91, 82, 68 %; при ХМПН Ph⁻ (все фазы) – 93, 83, 63 % соответственно; медиана ОВ не достигнута в обеих когортах. Показатели 5- и 10-летней ОВ при ХМПН Ph⁻ различались в когортах мужчин и женщин: 86 и 67 % против 79 и 58 % соответственно ($p < 0,05$). У более молодых пациентов (моложе 65 лет) 5- и 10-летняя ОВ была выше ($p < 0,001$), чем у больных 65 лет и старше: 89 и 80 % против 63 и 35 % при ХМЛ; 92 и 80 % против 73 и 44 % при ХМПН Ph⁻ соответственно. Медиана ОВ при ХМЛ и ХМПН Ph⁻ у пациентов моложе 65 лет не достигнута, а среди более возрастных больных составила 90 и 105 мес соответственно.

Заключение. Результаты оценки динамики эпидемиологических показателей ХМЛ и ХМПН Ph⁻ за 12-летний период позволили сделать ряд выводов о популяционных особенностях каждой из исследованных когорт больных и выявить сходные тенденции и различия происходящих изменений.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, хронический миелоидный лейкоз, Ph-негативное хроническое миелопролиферативное заболевание, лейкоз, эпидемиология, популяционное исследование, заболеваемость, смертность, распространенность, выживаемость

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Неверова А.Л., Черников М.В. и др. Особенности региональных эпидемиологических показателей хронических миелопролиферативных новообразований. Онкогематология 2025;20(2):16–29. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-16-29>

Characteristics of regional epidemiological indicators of chronic myeloproliferative neoplasms

O. Yu. Vinogradova^{1–3}, A. L. Neverova¹, M. V. Chernikov¹, V. P. Kosenkova¹, M. M. Pankrashkina¹, D. I. Shikhbabaeva¹, A. R. Vekua¹, V. V. Ptushkin^{1–4}

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 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;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, 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. Information on the epidemiological picture of chronic myeloid leukemia (CML) and, especially, Ph⁺ chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) in Russia is very scarce, each regional population study is important for obtaining information on the diseases in general.

Aim. To analyze the regional epidemiological parameters of the most common MPN over a long period of time (2012–2023).

Materials and methods. Clinical and epidemiological, population, retrospective-prospective, observational study of CML and classical Ph⁺ MPN (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) was conducted at the Moscow City Hematology Center, Botkin Hospital. The observation period was from January 1, 2012 to December 31, 2023. The research database included data from the medical records of regional patients (Moscow).

Results. At the time of analysis, the database contained 2191 patients with CML and 5831 with Ph⁺ MPN observed since 2000. In both cohorts, women prevailed with a ratio of 1:1.1 for CML and 1:1.6 for Ph⁺ MPN. The median age of patients in the overall cohort since 2000 at diagnosis of CML was 55 years (men – 52, women – 57), and of Ph⁺ MPN – 64 years (men – 62, women – 64). During the study period, an increase in the median age and in the proportion of diagnosed CML patients aged 65 years and older were noted, the same was not observed in Ph⁺ MPN. However, an increase in the median age and the proportion of elderly patients was revealed in both general cohorts of CML and Ph⁺ MPN. The registered prevalence of CML and Ph⁺ MPN over a 12-year period increased by 90 % (from 6.0 to 11.4 cases per 100,000 population) and 93 % (from 15.28 to 29.46 cases per 100,000 population), respectively. The high reliability of linear trends indicates a uniform increase in the prevalence of CML and Ph⁺ MPN. The registered annual incidence rate of CML increased over 12 years from 0.74 to 1.13 cases per 100,000 population, and Ph⁺ MPN – from 2.05 to 2.84. An increasing tendency in registered annual mortality from 0.23 to 0.36 per 100,000 population for CML, from 0.87 to 1.04 per 100,000 population for Ph⁺ MPN was observed. Its maximum rates in both cohorts matched with the COVID-19 pandemic period; for Ph⁺ MPN the increase was more pronounced. All over the investigated period, the registered annual morbidity rate always exceeded the registered annual mortality rate. In general, the pandemic did not have a significant impact on the registered epidemiological parameters of both cohorts.

In the total CML group, 2-, 5-, 10-year overall survival (OS) was 91, 82, 68 %, in Ph⁺ MPN – 93, 83, 63 %, respectively; the median OS was not achieved in both cohorts. The 5- and 10-year OS for Ph⁺ MPN differed between male and female cohorts: 86 and 67 % versus 79 and 58 %, respectively ($p < 0.05$). In younger (younger than 65 years) patients, 5- and 10-year OS were higher ($p < 0.001$) than in patients aged 65 years and older: 89 and 80 % versus 63 and 35 % in CML, 92 and 80 % versus 73 and 44 % in Ph⁺ MPN, respectively. The median OS in CML and Ph⁺ MPN was not achieved in patients younger than 65 years, and among older patients it was 90 months in CML and 105 months in Ph⁺ MPN.

Conclusion. An assessment of CML and Ph⁺ MPN epidemiological indicators dynamics over a 12-year period made it possible to draw a number of conclusions about the population characteristics of each studied cohorts and to identify similar trends and differences in the changes occurring.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, chronic myeloid leukemia, Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasm, leukemia, epidemiology, population study, morbidity, mortality, prevalence, survival

For citation: Vinogradova O.Yu., Neverova A.L., Chernikov M.V. et al. Characteristics of regional epidemiological indicators of chronic myeloproliferative neoplasms. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(2):16–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-16-29>

Введение

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) — большая гетерогенная группа заболеваний кроветворной ткани, которая характеризуется злокачественной трансформацией и клональной

пролиферацией стволовых клеток костного мозга. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. в эту группу включены 8 нозологических форм [1]. Из них наиболее часто встречаются хронический миелоидный лейкоз

(ХМЛ) и классические Ph-негативные (Ph⁻) ХМЛН. Поэтому изучение эпидемиологии именно этих заболеваний в данной группе наиболее актуально.

Хронический миелоидный лейкоз представляет собой клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, ассоциированное с хромосомной аномалией — транслокацией t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный онкоген *BCR-ABL1* [2, 3]. По частоте возникновения он занимает 5-е место среди всех гемобластозов — примерно 9 % случаев [2]. В разных странах показатели заболеваемости ХМЛ значительно варьируют. Согласно данным National Cancer Institute (SEER), частота новых случаев этого заболевания в США в 2020 г. составила 1,9 случая на 100 тыс. населения в год [4]. По данным авторов, проанализировавших регистры SEER из 9 штатов, заболеваемость ХМЛ в США в 1975–2009 гг. составила 1,75 случая на 100 тыс. населения в год и практически не менялась в этот период [5].

В Европе, по данным популяционного исследования EUTOS, ежегодная заболеваемость ХМЛ составляет в среднем 0,99 случая на 100 тыс. населения в год с разбросом от 0,69 случая в Польше до 1,39 случая в Италии, причем наблюдается увеличение этого показателя с возрастом от <0,4 случая в когорте пациентов 20–29 лет до >1,5 случая в когорте пожилых людей старше 70 лет [6, 7]. По результатам исследования НАЕМАСРЕ в Европе заболеваемость ХМЛ в 2000–2002 гг. составляла в среднем 1,1 случая на 100 тыс. населения в год; наиболее высокие показатели наблюдались в Восточной Европе — 1,16 случая [8]. В Испании, по данным популяционного регистра EUTOS, данный показатель в 2010–2012 гг. составил 1,08 случая на 100 тыс. населения в год [9]. При анализе данных за 2004–2009 гг. британской сети исследований гематологических опухолей выявлена заболеваемость в Великобритании 0,9 случая на 100 тыс. населения в год [10]. В исследованиях литовских авторов за 2000–2013 гг. продемонстрирована заболеваемость в Литве 1,28 случая на 100 тыс. населения в год [11]. В Калгари в 2011–2015 гг. общая заболеваемость ХМЛ составила 0,75 случая на 100 тыс. населения в год. Стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости, составляющий 0,87 случая на 100 тыс. населения в год, в Канаде в целом значительно выше, чем общий показатель заболеваемости, рассчитанный для Калгари, что является отражением относительно более молодого состава населения в этом городе [12]. Это значение примерно вдвое ниже, чем в Соединенных Штатах [5].

Отечественных публикаций об эпидемиологии ХМЛ немного. В работе С.А. Волковой и соавт. на основе данных регионального регистра Нижегородской области показано, что в период 2000–2010 гг. заболеваемость ХМЛ составила в среднем 0,77 случая на 100 тыс. населения в год [13, 14]. Еще в одном проспективном популяционном исследовании 2009–2012 гг.,

проведенном в 7 регионах России, показано, что не-стандартизованная регистрируемая заболеваемость ХМЛ составила 0,58 случая на 100 тыс. населения в год; стандартизованная на стандартную популяцию ВОЗ — 0,7 случая; на стандартную популяцию Европы — 0,72 случая. Региональные колебания заболеваемости оказались не очень значительными: от 0,44 (Забайкальский край) до 0,69 (Республика Мордовия) случая на 100 тыс. населения в год. Заболеваемость увеличивалась с возрастом, ее пик приходился на 55–60 лет. В более пожилом возрасте отмечено сокращение числа случаев регистрации ХМЛ: по мнению авторов, причиной этого является недостаточная диагностика возрастных пациентов [15].

Распространенность ХМЛ, по оценкам европейских авторов, составляет 10–12 случаев на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к устойчивому росту в связи с резким увеличением выживаемости этих пациентов [7]. Согласно данным за 2011 г., в России зарегистрировано всего 7916 больных ХМЛ [16]. По данным 2016 г., регистрируемая распространенность ХМЛ в России составила 4,76 случая на 100 тыс. населения. Показатель распространенности колебался от 2,4 случая на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском федеральном округе до 5,54 случая в Северо-Западном [17]. В Нижегородской области в 2000–2010 гг. среднемноголетняя распространенность ХМЛ составила 3,6 случая на 100 тыс. населения [14].

Уровень смертности от ХМЛ по данным SEER в 2020 г. составил 0,3 случая на 100 тыс. населения в год (показатели скорректированы по возрасту). Уровень смертности был выше среди пожилых людей в возрасте от 75 лет. Сравнивая показатели смертности в 1992 и 2020 гг., следует отметить ее значительное снижение с 0,9 до 0,3 случая на 100 тыс. населения в год [4]. Это связано с внедрением в эти годы в терапию ХМЛ ряда таргетных препаратов, что кардинально изменило перспективы лечения данного заболевания. В Литве показана смертность 0,78 случая на 100 тыс. населения в год в среднем за период 2000–2013 гг., причем этот показатель имел тенденцию к снижению [11]. Согласно данным российских эпидемиологических исследований, в Нижегородской области среднемноголетний показатель смертности больных ХМЛ в 2000–2010 гг. составил 0,6 случая на 100 тыс. населения в год [14].

Что касается возрастного состава пациентов с ХМЛ, в разных странах данный эпидемиологический показатель варьирует. В США, по данным за 1975–2009 гг., медиана возраста при диагностике составляла 66 лет, причем с увеличением возраста логарифмически увеличивалась заболеваемость: от 0,09 случая на 100 тыс. населения в год среди пациентов в возрасте моложе 15 лет до 7,88 случая среди больных 75 лет и старше, причем одинаково как у мужчин, так и у женщин [5]. В Испании, по данным за 2010–2012 гг., медиана возраста первичных пациентов с ХМЛ составила 54 года, в Великобритании (2004–2009 гг.) — 59 лет, в Литве

(2000–2013 гг.) — 62 года, в Сингапуре (1998–2002 гг.) — 43 года [9–11, 18]. По результатам отечественного исследования, в 2011–2016 гг. медиана возраста пациентов составляла 49 лет, доля больных в возрасте до 40 лет составила 30,4 %, старше 60 лет — 23,3 % [17].

Гендерное соотношение среди пациентов с ХМЛ, согласно данным США, смещено в сторону мужчин (1,7); британские авторы сообщают о соотношении 1,48 [4, 10]. В российских исследованиях оно приближено к 1, однако в возрасте 40 лет и старше наблюдалось небольшое преобладание женщин [15, 17].

Хронические миелопролиферативные новообразования Ph⁺ — истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) — представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной дифференцировки [2, 19]. Заболеваемость и распространенность различных нозологических форм ХМПН Ph⁺ неодинаковы, заболеваемость варьирует от 0,44 до 5,87 случая на 100 тыс. населения в год, причем минимальные показатели зафиксированы в Японии и Израиле [20]. По данным зарубежных регистров, заболеваемость ИП составляет 0,4–2,8 случая на 100 тыс. населения в год; ЭТ — 0,38–1,70 случая; ПМФ — 0,1–1,0 случая [20]. Для группы классических ХМПН Ph⁺ в целом сообщается о заболеваемости в Европе 2,51 случая на 100 тыс. населения в год [21]. При ретроспективном исследовании в Белоруссии в 2014–2018 гг. показатель заболеваемости ХМПН Ph⁺ составил 3,26 случая на 100 тыс. населения в год, при этом стандартизованный показатель заболеваемости — 1,96 случая. Стандартизованный показатель заболеваемости ХМПН Ph⁺ у мужского населения значимо выше (2,12 (1,95–2,29) случая на 100 тыс. населения в год), чем у женского (1,88 (1,75–2,03) случая). Он неуклонно возрастал с увеличением возраста больных до 70–79 лет и затем снижался в более старших возрастных группах. Максимальная заболеваемость ИП была отмечена в возрастной когорте 70–74 года — 6,10 случая на 100 тыс. населения в год. Среди женщин пик заболеваемости определен также в возрасте 70–74 года и составил 6,20 случая на 100 тыс. населения в год; среди мужского населения — в возрастной группе 75–79 лет (9,30 случая). Стандартизованная заболеваемость ЭТ — 0,63 (0,57–0,70) случая на 100 тыс. населения в год. Максимальная заболеваемость ЭТ определена в возрастной группе 70–74 года — 3,80 (2,87–5,01) случая на 100 тыс. населения в год; в том же возрасте она определена для женщин (4,30 (3,07–5,90) случая); для мужчин пик пришелся на 75–79 лет (3,10 (1,69–5,19) случая). Стандартизованный показатель заболеваемости ПМФ для всего населения — 0,40 (0,36–0,45) случая на 100 тыс. населения в год. Максимальное значение заболеваемости ПМФ отмечено в возрастной группе 75–79 лет для все-

го населения (3,50 (2,61–4,55) случая на 100 тыс. населения в год), в той же возрастной группе для мужчин — 6,00 (3,94–8,69) случая, в возрасте 80–84 лет для женщин — 2,70 (1,66–4,20) случая. [22]. Популяционных эпидемиологических данных о заболеваемости и распространенности ХМПН Ph⁺ в России мало. При анализе 10-летнего периода в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость ИП составила 0,50–1,15 (среднее значение 0,83) случая на 100 тыс. населения в год; ЭТ — 0,6–2,1 (среднее значение 1,3) случая; ПМФ — 0,72–1,56 (среднее значение 1,06) случая [23].

Медиана возраста при ХМПН Ph⁺ в странах Евросоюза — 65–74 года при ИП, 64–73 года при ЭТ, 69–76 лет при ПМФ [24]; в Австралии для всей группы ХМПН Ph⁺ — 68 лет, при ИП — 67 лет, при ЭТ — 66 лет, при ПМФ — 72 года [25]. Медиана возраста во время диагностики ХМПН Ph⁺ в общей когорте в Австралии составила 64 года, пик заболеваемости наблюдался в возрасте 65–69 лет, более 70,0 % — пациенты 55 лет и старше [25]. Данные о гендерном соотношении среди пациентов с ХМПН Ph⁺ разнородны. В работе британских авторов сообщается о соотношении 0,8 (превалируют женщины) в целом в группе пациентов с ХМПН Ph⁺ [10]. В Австралии, по данным за 2003–2014 гг., напротив, частота заболеваемости мужчин несколько выше, чем женщин (1,4), что согласуется с общеевропейскими данными [21].

Несомненно, эпидемиологические показатели, касающиеся данных нозологических форм, различаются для разных стран и рас. Они напрямую зависят от своевременной диагностики заболеваний, доступности и возможностей терапии в разные годы на различных территориях, миграции населения, сопутствующей патологии, продолжительности жизни популяции в целом и ряда других факторов. С учетом ограниченности сведений об эпидемиологической картине как ХМЛ, так и особенно ХМПН Ph⁺ каждое региональное популяционное исследование важно для получения информации о заболеваниях в целом.

Цель исследования — анализ региональной эпидемиологической ситуации, касающейся наиболее часто встречаемых ХМПН, на протяжении значительного периода времени (2012–2023 гг.).

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое популяционное ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование ХМЛ и ХМПН Ph⁺ на базе Московского городского гематологического центра ММНКЦ им. С.П. Боткина. Период наблюдения динамики эпидемиологических показателей — с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2023 г., оценку каждого годового периода проводили по состоянию на последний день года.

В исследовательскую базу данных внесены сведения из медицинской документации (карта амбулаторного больного, карта больного круглосуточного/дневного стационара) больных ХМЛ и ХМПН Ph⁺

рассматриваемого региона (Москва); вносимая информация была максимально комплексной и полной, охватывала практически всех пациентов с указанными нозологическими формами. Сведения базы данных включали дату рождения пациента, пол, дату установления диагноза, диагноз, лабораторные и инструментальные данные верификации диагноза, статус пациента, дату последнего контакта с больным или смерти. Использованы несколько уровней контроля, обеспечивающих качество и полноту данных базы.

Оценивали гендерно-возрастные характеристики, ежегодные показатели распространенности, заболеваемости, смертности, 2-, 5-, 10-летнюю общую выживаемость (ОВ). Расчет интенсивных эпидемиологических показателей основан на данных численности населения в регионе согласно информации Росстата (начиная с 2012 г., когда численность населения составила 11 979 тыс., и заканчивая 2023 г. (13 154 тыс.)) [26, 27]. С учетом того, что в задачи работы входило исследование динамики эпидемиологических показателей региона и не планировалось прямое сопоставление полученных результатов с другими отечественными и международными данными, стандартизацию показателей не проводили.

Первую когорту больных составили пациенты с ХМЛ: диагноз устанавливали на основании критериев ВОЗ 2016–2022 гг., фазу заболевания — на основании европейских клинических рекомендаций (European LeukemiaNet) [1, 28, 29]. Оценивали всю когорту пациентов с ХМЛ, не проводя разбивку по фазам заболевания. Часть эпидемиологических данных при этой нозологии была ранее опубликована в статье, посвященной популяционной характеристике целого ряда гемобластозов [30]; более широкий анализ полученных данных представлен в настоящей публикации.

Критерием включения больных во 2-ю когорту (ХМПН Ph⁻) был подтвержденный диагноз классического ХМПН (ИП, ЭТ, ПМФ), установленный на основании критериев ВОЗ 2016–2022 гг. [1, 28]. Оценивали всю когорту пациентов с ХМПН Ph⁻, не проводя разбивку по нозологическим формам.

Для оценки демографических характеристик исследуемых групп использовали методы описательной статистики (медиана, интервал). ОВ рассчитывали как оценку вероятности проживания интервала времени от момента диагностики или начала терапии. Для оценки функции ОВ продолжительность жизни больных рассчитывали от даты установления диагноза до смерти по любой причине или на дату проверки (цензурирования) жизненного статуса (01.01.2024). Для оценки функции ожидаемой ОВ (ООВ) продолжительность жизни умерших пациентов рассчитывали от даты установления диагноза до возраста, соответствовавшего средней продолжительной жизни в г. Москве по данным Росстата на 2022 г. (для женщин — 81 год, для мужчин — 74 года); цензурирование наблюдаемых

пациентов проводили по возрасту на дату проверки жизненного статуса (01.01.2024). Графики ОВ построены методом Каплана–Майера. Проверку статистической значимости (*p*-value) различий показателей, характеризующих ОВ, проводили методом *log-rank*-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона. Расчет относительной выживаемости проведен методом Эдерера. Линии тренда для графиков динамики распространенности построены путем аппроксимации с расчетом величины достоверности аппроксимации R^2 , где максимальное значение достоверности стремится к 1. Статистический анализ данных проведен в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010.

Результаты

Гендерные характеристики

В базе данных региона к моменту анализа были зарегистрированы 2191 пациент с ХМЛ и 5831 пациент с классическими ХМПН Ph⁻, наблюдавшиеся с 2000 г.

В когорте больных ХМЛ 1026 (47 %) мужчин и 1165 (53 %) женщин (соотношение 1:1,1). В когорте пациентов с классическими ХМПН Ph⁻ 2230 (38 %) мужчин, 3601 (62 %) женщин (соотношение 1:1,6) (рис. 1).

Возрастные характеристики

В общей когорте с 2000 г. медиана возраста больных при диагностике ХМЛ составила 55 (2–94) лет; ХМПН Ph⁻ — 64 (0–96) года. В обеих группах у мужчин она оказалась ниже, чем у женщин: при ХМЛ — 52 (2–88) и 57 (4–94) лет; при ХМПН Ph⁻ — 62 (6–96) и 64 (0–96) года соответственно.

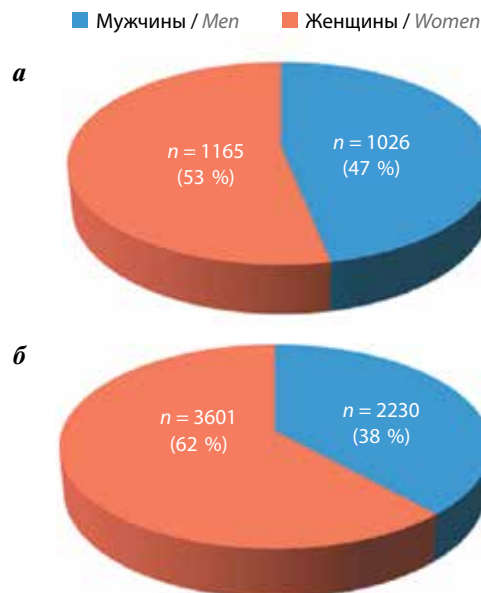


Рис. 1. Гендерная характеристика больных хроническим миелоидным лейкозом (а) и хроническими миелопролиферативными новообразованиями Ph⁻ (б) на момент установления диагноза
Fig. 1. Gender characteristics of patients with chronic myeloid leukemia (а) and Ph⁻ chronic myeloproliferative neoplasms (б) at diagnosis

Пик заболеваемости при ХМЛ отмечен в возрасте 55–59 лет, в 51 % случаев заболевание диагностировано у людей 55 лет и старше. Пик заболеваемости ХМПН Ph⁻ приходился на возраст 65–69 лет; случаи, диагностированные в возрасте 55 лет и старше, составили 71 %. Таким образом, при ХМЛ демографическая пирамида представляла собой стационарный тип, а при ХМПН Ph⁻ – регрессивный (рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что медиана возраста пациентов при первичной диагностике ХМЛ постепенно возрастала: с 57 лет в 2012 г. и 53 лет в 2013 г. до 60 лет в 2023 г. (рис. 3, а). Данный показатель в группе больных ХМПН Ph⁻, в отличие от ХМЛ, не имел тенденции к увеличению или снижению, колеблясь в пределах 62–67 лет (рис. 3, б). Также в когорте ХМЛ отмечен значительный прирост пациентов

старших возрастных групп (65 лет и старше): их доля выросла с 27 % в 2012 г. до 40 % в 2023 г.; в группе больных ХМПН Ph⁻ доля больных, которым диагноз верифицировали в пожилом возрасте, со временем не возросла и составила 48 %.

В целом при динамической оценке отмечено увеличение медианы возраста в общей когорте наблюдаемых пациентов: при ХМЛ – с 56 лет в 2012 г. до 60 лет в 2023 г.; при ХМПН Ph⁻ – с 65 лет в 2012 г. до 67 лет в 2023 г. За наблюдаемый период доля пожилых больных ХМЛ увеличилась с 28 до 38 % (рис. 3, в), ХМПН Ph⁻ – с 53 до 59 % (рис. 3, г).

Динамика распространенности

Абсолютные значения и интенсивные показатели распространенности, заболеваемости, смертности

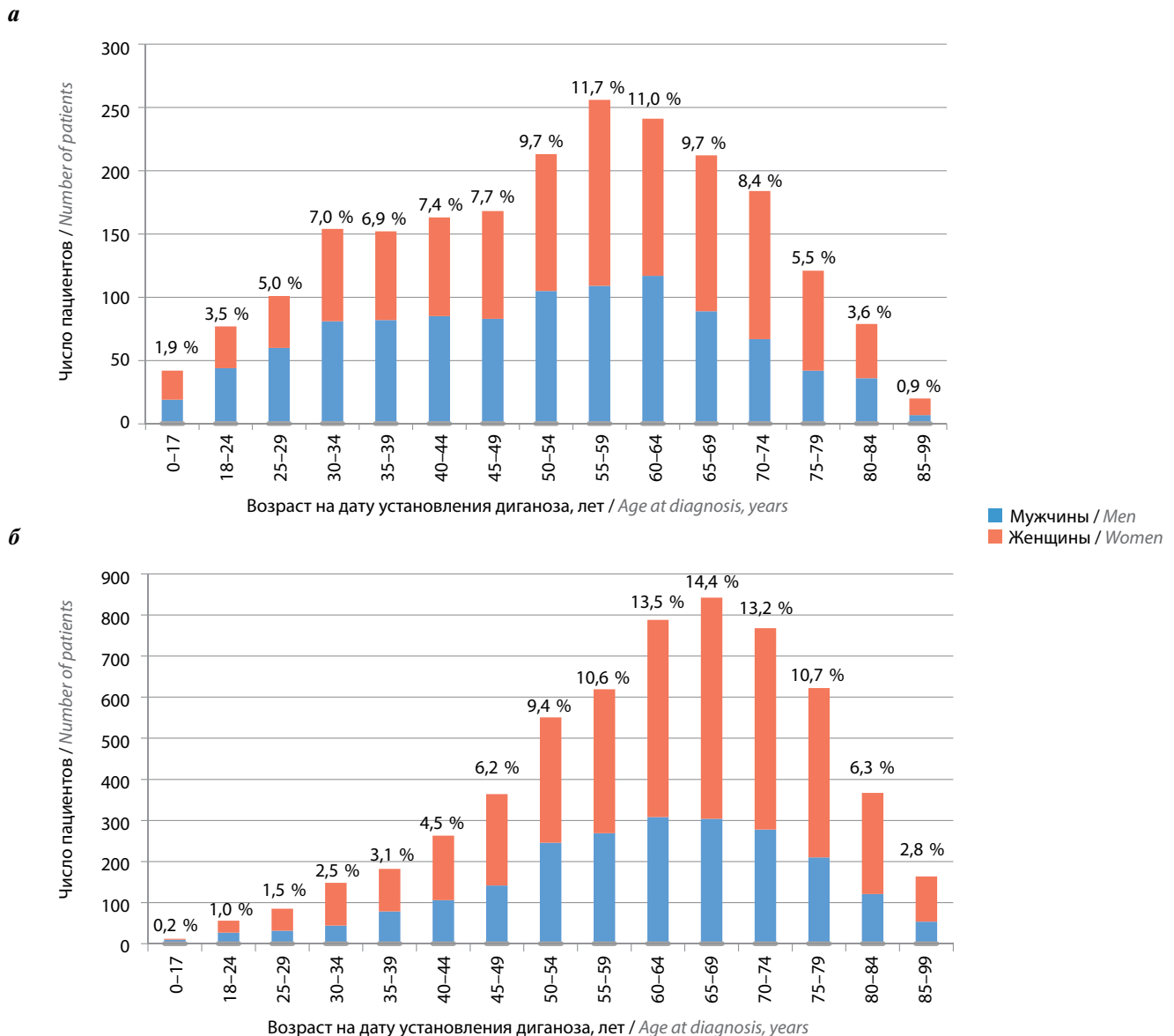


Рис. 2. Возрастная характеристика пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (а) и хроническими миелопролиферативными новообразованиями Ph⁻ (б) на момент установления диагноза

Fig. 2. Age characteristics of patients with chronic myeloid leukemia (a) and Ph⁻ chronic myeloproliferative neoplasms (б) at diagnosis

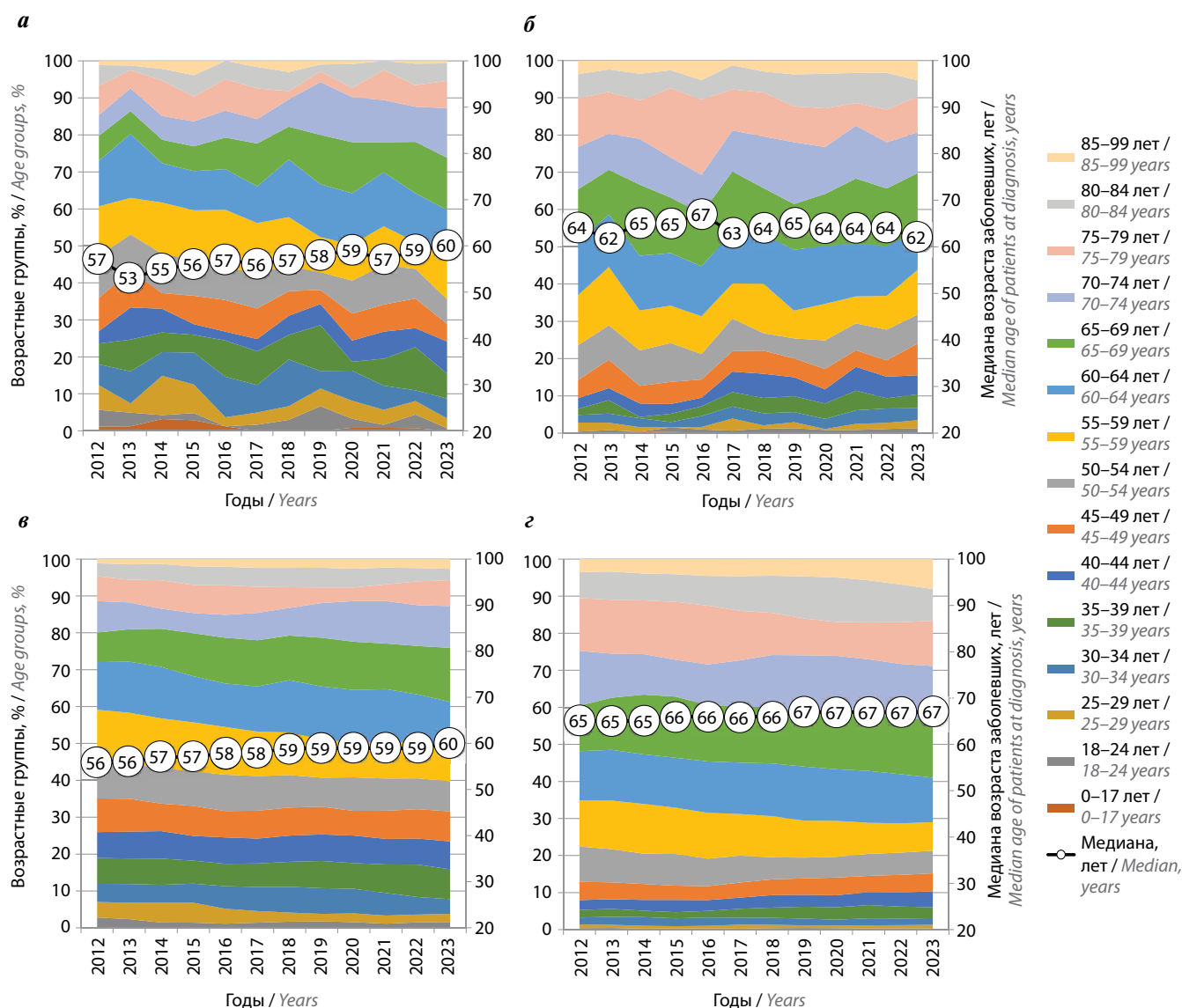


Рис. 3. Динамика возраста пациентов в 2012–2023 гг.: а – при первичной диагностике хронического миелоидного лейкоза; б – при первичной диагностике хронического миелопролиферативного новообразования Ph⁺; в – в общей когорте наблюдаемых пациентов с хроническим миелоидным лейкозом; г – в общей когорте наблюдаемых пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями Ph⁺

Fig. 3. Dynamics of patient age in 2012–2023: а – at the initial diagnosis of chronic myeloid leukemia; б – at the initial diagnosis of Ph⁺ chronic myeloproliferative neoplasm; в – in the total cohort of observed patients with chronic myeloid leukemia; г – in the total cohort of observed patients with Ph⁺ chronic myeloproliferative neoplasms

пациентов с ХМЛ и ХМПН Ph⁺ рассчитаны для каждого рассматриваемого года 12-летнего периода наблюдения.

Показатель регистрируемой распространенности ХМЛ в исходно оцениваемый 2012 г. составлял 6,0 случая на 100 тыс. населения; в течение всего периода наблюдения регистрировался его равномерный ежегодный прирост (в 2020 г. отмечена незначительная тенденция к замедлению, вероятно связанная с пандемией COVID-19), и к 2023 г. он увеличился почти вдвое, достигнув 11,4 случая на 100 тыс. населения (рис. 4, а). Для ХМПН Ph⁺ данный показатель в исходный оценочный 2012 г. составил 15,28 случая на 100 тыс. населения; также в течение всего периода наблюдения

регистрировался его равномерный ежегодный прирост, и к 2023 г. показатель увеличился почти вдвое, достигнув 29,46 случая на 100 тыс. населения (рис. 4, б).

В результате аппроксимации данных регистрируемой распространенности ХМЛ и ХМПН Ph⁺ за весь период наблюдения получены линейные тренды, которые с высокой степенью достоверности описываются для ХМЛ уравнением $y = 0,4766x + 5,5106$ ($R^2 = 0,9955$); для ХМПН Ph⁺ $y = 1,3101x + 13,378$ ($R^2 = 0,9946$).

Динамика заболеваемости

Показатель регистрируемой заболеваемости ХМЛ в 2012 г. составил 0,74 случая на 100 тыс. населения в год, далее он имел тенденцию к увеличению и достиг

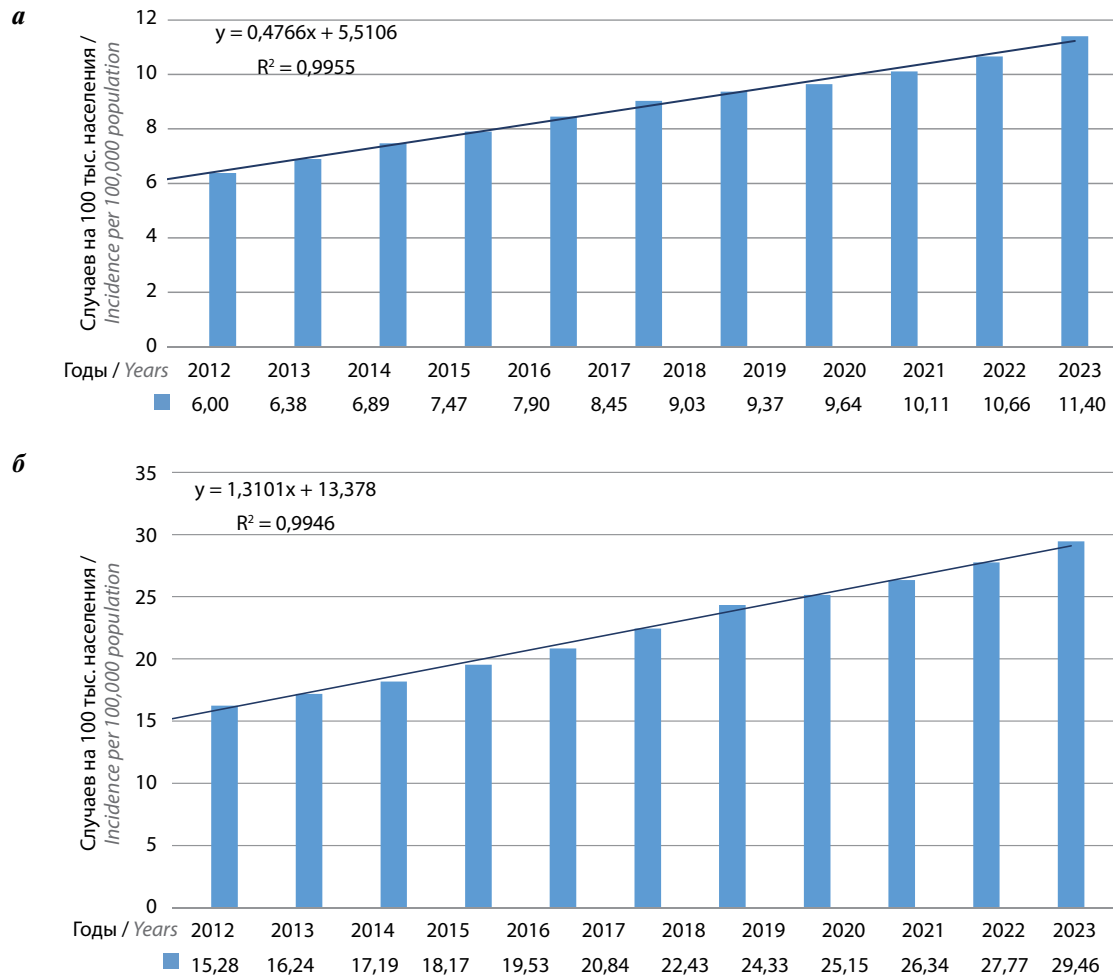


Рис. 4. Динамика ежегодной регистрируемой распространенности хронического миелоидного лейкоза (а) и хронических миелопролиферативных новообразований Ph⁻ (б) в 2012–2023 гг. Прямая отражает линейный тренд распространенности; y — функция прогноза распространенности, возвращает число наблюдаемых пациентов на заданный год x (для 2023 г. x = 11); R² — достоверность прогноза (max достоверность = 1, т. е. 100 %)

Fig. 4. Dynamics of the annual registered prevalence of chronic myeloid leukemia (a) and Ph⁻ chronic myeloproliferative neoplasms (b) in 2012–2023. The straight line represents the linear trend in prevalence; y is the prevalence forecast function, returns the number of observed patients for a given year x (for 2023 x = 11); R² is the forecast reliability (max reliability = 1, i. e. 100 %)

в 2023 г. значения 1,13 (0,66–1,13) случая. Тенденция к возрастанию показателя не имела равномерного стабильного характера, наблюдались колебания на протяжении всего периода наблюдения. Показатель регистрируемой заболеваемости ХМПН Ph⁻ в 2012 г. составил 2,05 случая на 100 тыс. населения в год; с 2012 по 2023 г. также имел тенденцию к увеличению, достигнув к окончанию периода наблюдения 2,84 случая. Существенного снижения показателя в обеих группах в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) не зафиксировано; при ХМПН Ph⁻ он несколько уменьшился в 2020 г. по сравнению с 2019 г. (с 2,95 до 2,81 случая на 100 тыс. населения в год), но был выше, чем в 2018 г. (2,69 случая) (рис. 5).

Линейный тренд заболеваемости в группах, построенный на основании 12-летних данных, демонстрирует явную тенденцию к ее росту в обеих рассматриваемых когортах и описывается для ХМЛ прямой аппроксимации $y = 5,4021x + 76,803$ при невысокой

достоверности прогноза ($R^2 = 0,7356$), а для ХМПН Ph⁻ $y = 1,3427x + 104,77$ также при невысокой достоверности прогноза ($R^2 = 0,5926$).

Динамика смертности

Показатель регистрируемой смертности при ХМЛ в 2012 г. составил 0,23 случая на 100 тыс. населения в год. На протяжении 12-летнего периода наблюдался его небольшой рост, при этом максимальный показатель регистрируемой смертности зафиксирован в 2021 г. и составил 0,47 случая на 100 тыс. населения в год; далее к 2023 г. он снизился до 0,36 случая. При ХМПН Ph⁻ показатель регистрируемой смертности в 2012 г. составил 0,87 случая на 100 тыс. населения в год, после чего также имел место его постепенный рост: до 0,94 случая в 2019 г.; 1,38 — в 2020 г.; 1,57 — в 2021 г.; в 2023 г. он снизился и составил 1,04 случая.

Таким образом, максимальные показатели регистрируемой смертности при ХМЛ и ХМПН Ph⁻



Рис. 5. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости и смертности от хронического миелоидного лейкоза (а) и хронических миело-пролиферативных новообразований Ph⁻ (б) в 2012–2023 гг.

Fig. 5. Comparative characteristics of incidence and mortality rates of chronic myeloid leukemia (a) and Ph⁻ chronic myeloproliferative neoplasms (b) in 2012–2023

наблюдались в период пандемии, после чего они уменьшились, но тем не менее при ХМПН Ph⁻ сохранялись более высокими, чем в период до пандемии.

Линейный тренд смертности аналогично предыдущим эпидемиологическим показателям был построен на основании 12-летних данных. Он показал тенденцию к росту в обеих группах: при ХМЛ описывается прямой аппроксимации $y = 3,4336x + 19,515$, при этом достоверность прогноза невысока ($R^2 = 0,6967$); при ХМПН Ph⁻ $y = 2,4441x + 42,697$ при крайне низкой достоверности прогноза ($R^2 = 0,2637$).

На протяжении всего 12-летнего периода наблюдения показатель ежегодной регистрируемой заболеваемости как при ХМЛ, так и при ХМПН Ph⁻ превалировал над показателем регистрируемой смертности (см. рис. 5).

Динамика показателей общей выживаемости

В общей когорте пациентов с ХМЛ 2-летняя ОВ составила 91 %; 5-летняя – 82 %; 10-летняя – 68 %;

медиана ОВ не достигнута. При ХМПН Ph⁻ эти показатели составили соответственно 93, 83, 63 %; медиана также не достигнута.

На рис. 6 продемонстрированы кривые выживаемости, наглядно указывающие на различия прогноза ОВ при ХМЛ и ХМПН Ph⁻ с ООВ условно здоровой популяции в соответствующих гендерных и возрастных стратах, а также различия ОВ в гендерных и возрастных группах больных.

Показатели 5- и 10-летней ООВ составили при ХМЛ 92 и 84 %; при ХМПН Ph⁻ 88 и 74 % соответственно. ООВ имела статистически значимые различия с ОВ относительно каждой из указанных когорт (везде $p < 0,001$). Медиана как ОВ, так и ООВ при ХМЛ и ХМПН Ph⁻ в общих когортах не достигнута.

Показатели 5- и 10-летней ОВ при ХМЛ у женщин составили 83 и 69 %; у мужчин – 80 и 67 % соответственно; между собой показатели различались мало ($p > 0,05$); медиана ОВ в обеих группах не достигнута.

При ХМПН Ph⁻ 5- и 10-летняя ОВ, напротив, существенно различалась у женщин и мужчин: 86 и 67 %; 79 и 58 % соответственно ($p < 0,05$), у женщин показатели были выше. Медиана ОВ также во всех случаях не достигнута.

У более молодых пациентов (моложе 65 лет) с ХМЛ 5- и 10-летняя ОВ составила 89 и 80 %, в то время как у больных 65 лет и старше эти показатели были ниже — 63 и 35 % соответственно (везде $p < 0,001$). Данные показатели в группе более молодых пациентов с ХМПН Ph⁻ составили 92 и 80 %; в группе пожилых больных они также были статистически значимо ниже — 73 и 44 % соответственно (везде $p < 0,001$). Медиана ОВ в когортах пациентов моложе 65 лет с ХМЛ и ХМПН Ph⁻ не достигнута, а в когортах более возрастных больных составила 90 и 105 мес соответственно (см. рис. 6).

Обсуждение

Настоящее исследование эпидемиологических характеристик когорт пациентов с ХМЛ и ХМПН Ph⁻ в динамике проведено на основании данных 2012–2023 гг. в регионе, имеющем достаточно выраженные временные эпидемиологические изменения. По данным Росстата, регион характеризуется преобладанием женского населения (54 %), демографической пирамидой регрессивного типа, увеличением средней продолжительности жизни. За указанный промежуток времени средняя продолжительность жизни населения выросла на 3,7 года (среди мужчин — на 4,2; среди женщин — на 3,2), при этом доля населения старше 65 лет возросла с 15 % в 2012 г. до 19 % в 2023 г., в том числе среди мужчин с 11 до 15 %, среди женщин — с 18 до 22 % [26]. Изменения связаны с экономическим развитием региона, совершенствованием оказания медицинской помощи, миграцией населения, целым рядом других факторов, включая пандемию COVID-19.

Результаты ежегодной оценки гендерного соотношения пациентов с ХМЛ и ХМПН Ph⁻ с 2012 по 2023 г. как при диагностике каждого из них, так и суммарно для каждой из указанных когорт больных продемонстрировали стабильное преобладание пациентов женского пола над мужским (соотношение 1,14:1 и 1,6:1 соответственно). В большей части мировых исследований показано, что гендерное соотношение при ХМЛ существенно сдвинуто в сторону мужчин: от 1,25 в Великобритании до 1,5 в США и 1,2–1,7 в Европе, в то время как в отечественных эпидемиологических исследованиях показано соотношение, близкое к 1, что, вероятнее всего, связано с преобладанием женщин в целом в российской популяции [7, 10, 15, 17, 24]. Похожая ситуация описана в когорте пациентов с ХМПН Ph⁻ в Белоруссии, где также наблюдается преобладание женщин (56,4 %; соотношение женщины/мужчины 1,29:1); эти результаты согласуются с данными британских исследователей, показавших соотношение мужчины/женщины 0,8 в группе ХМПН Ph⁻, в то вре-

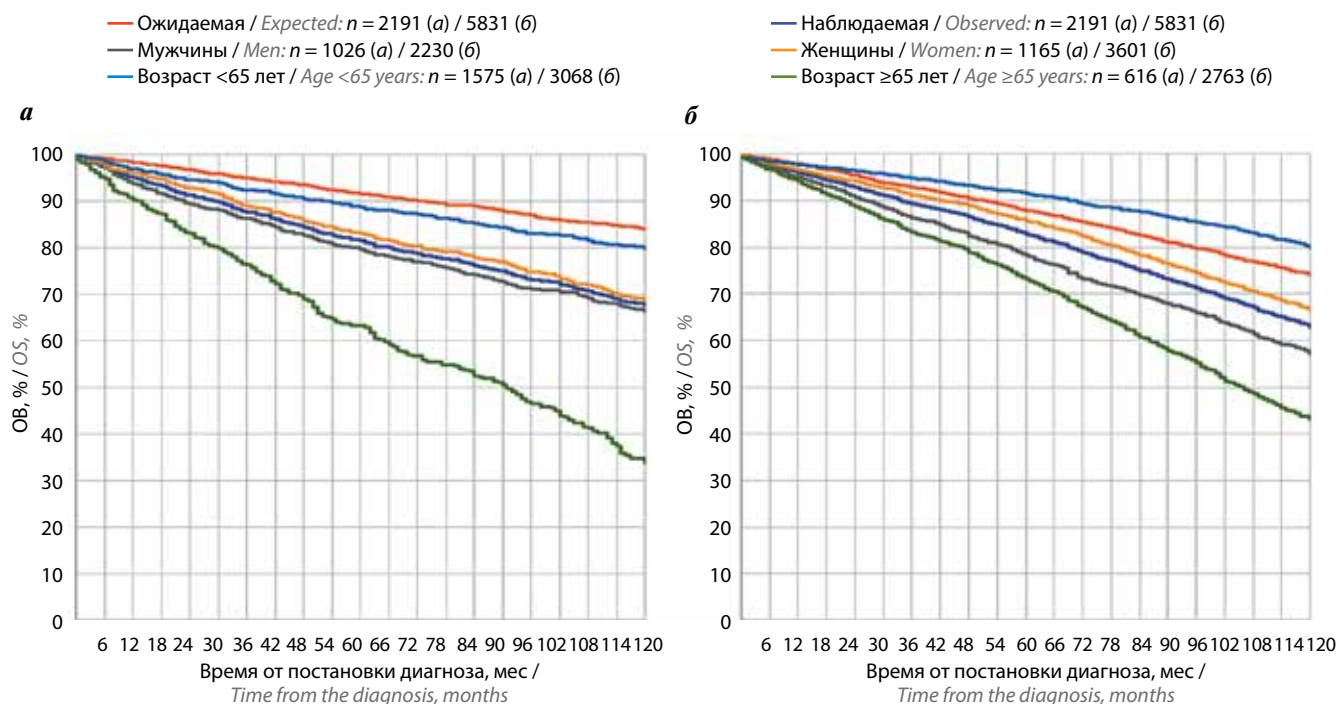
мя как в американских, европейских и австралийских исследованиях описано небольшое преобладание мужчин в соотношении 1,18 (США), 1,16 (Европа) и 1,13 (Австралия) [8, 10, 22, 24, 25]. При этом на австралийской популяции пациентов с ХМПН Ph⁻ продемонстрировано наибольшее преобладание мужчин при всех ХМПН Ph⁻ в группе 50–69 лет — 1,37:1 [25].

Результаты настоящего исследования показали, что медиана возраста при диагностике ХМЛ в общей когорте больных (55 лет) оказалась сопоставима, по данным публикаций, с европейской когортой (56 лет), но при этом существенно ниже, чем в когорте США (66 лет) [5]. Более молодой возраст российской когорты больных ХМЛ по сравнению с США объяснен в более ранней отечественной публикации плохой выявляемостью ХМЛ у возрастного населения [15]. В настоящей работе показан стабильный рост медианы возраста при диагностике, в когорте заболевших ХМЛ в 2023 г. она достигла 60 лет, что свидетельствует как о росте продолжительности жизни, так и об улучшении диагностики. Медиана возраста больных как при диагностике (64 года), так и в наблюдаемой когорте ХМПН Ph⁻ в целом (67 лет) сопоставима с данными большинства зарубежных исследований [25].

При анализе возрастных характеристик в текущем исследовании продемонстрировано, что демографическая пирамида при ХМЛ имела стационарный тип (более 50 % пациентов находились в диапазоне 15–60 лет), пик возраста заболевших ХМЛ приходился на 50–59 лет. В то же время при ХМПН Ph⁻ пирамида соответствовала регрессивному типу (более 50 % больных были старше 60 лет), пик возраста (также при разбивке по 5 лет) приходился на 65–69 лет.

В когорте больных ХМЛ весь оцениваемый период времени сохранялась тенденция к увеличению медианы возраста при диагностике заболевания; это было связано прежде всего с ростом доли его диагностирования у пациентов 65 лет и старше. При ХМПН Ph⁻ имелись лишь колебания данного показателя без тенденции к увеличению или уменьшению, также отмечен рост диагностирования заболевания у более возрастных пациентов. При оценке на протяжении всего периода динамики медианы возраста обеих наблюдаемых когорт больных при ХМЛ и ХМПН Ph⁻ имело место увеличение медианы возраста, что, вероятно, связано с расширением в регионе возможностей диагностики и лечения онкогематологических заболеваний (более качественная и современная диагностика, новые, в том числе таргетные, лекарственные препараты, увеличение доступности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

При оценке временных конечных точек 12-летнего периода (2012 и 2023 гг.) определено, что интенсивные показатели регистрируемой распространенности в целом имели тенденцию к увеличению в обеих рассматриваемых когортах, причем наблюдался сходный прирост этого показателя: на 90 % при ХМЛ и на 93 %



Время, мес Time, months	Ожидаемая ОВ* пациентов с ХМЛ/ХМПН Ph ⁻ , % Expected OS* of patients with CML/Ph ⁻ MPN, %	ОВ** пациен- тов с ХМЛ/ ХМПН Ph ⁻ , % OS** of patients with CML/Ph ⁻ MPN, %	ОВ мужчин с ХМЛ/ ХМПН Ph ⁻ , % OS of men with CML/Ph ⁻ MPN, %	ОВ женщин с ХМЛ/ ХМПН Ph ⁻ , % OS of women with CML/Ph ⁻ MPN, %	ОВ пациентов <65 лет с ХМЛ/ХМПН Ph ⁻ , % OS of patients <65 years with CML/Ph ⁻ MPN, %	ОВ пациентов ≥65 лет с ХМЛ/ХМПН Ph ⁻ , % OS of patients ≥65 years with CML/Ph ⁻ MPN, %	RSR*** пациентов с ХМЛ/ХМПН Ph ⁻ , % RSR*** of patients with CML/Ph ⁻ MPN, %
12	99/98	95/96	94/95	96/97	97/98	91/95	97/98
24	97/96	91/93	90/91	93/94	95/97	83/89	94/97
36	95/93	88/90	86/87	89/91	92/95	77/84	92/96
48	94/91	85/87	83/83	86/89	91/93	70/80	91/96
60	92/88	82/83	80/79	83/86	89/92	63/73	89/94
120	84/74	68/63	67/58	69/67	80/80	35/44	81/85
Меди- ана Median	>120/>120					90/105	>120/>120
p	0,0000000/0,0000000		0,0921298/0,0000000		0,0000000/0,0000000		—

*Ожидаемая ОВ показывает жизненный потенциал пациентов с учетом средней продолжительности жизни в Москве.

**Наблюдаемая ОВ показывает фактическую выживаемость пациентов с данным заболеванием.

***RSR — относительная выживаемость по методу Эдерера (ОВ/ожидаемая ОВ).

*Expected OS shows the life potential of these patients, taking into account the average life expectancy in Moscow.

**Observed OS shows the actual survival of patients with this disease.

***RSR — relative survival according to the Ederer method (OS/expected OS).

Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) (а) и хроническими миелопролиферативными новообразованиями (ХМПН) Ph⁻ (б) (все фазы) в общей когорте и отдельных группах

Fig. 6. Overall survival (OS) of patients with chronic myeloid leukemia (CML) (a) and Ph⁻ chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) (b) (all phases) in the total cohort and some groups

при ХМПН Ph⁻. Прямые аппроксимации данных регистрируемой распространенности за весь период наблюдения в обоих случаях имели высокую степень достоверности, близкую к 1 (линии тренда описаны уравнениями $y = 0,4766x + 5,5106$ ($R^2 = 0,9955$) для ХМЛ и $y = 1,3101x + 13,378$ ($R^2 = 0,9946$) для ХМПН Ph⁻).

Показатели регистрируемой заболеваемости на протяжении всего времени наблюдения при ХМЛ и ХМПН Ph⁻ имели стабильную тенденцию к повышению, в том числе в период пандемии COVID-19. Результаты сравнения интенсивных показателей регистрируемой заболеваемости во временных точках начала и окончания исследования продемонстрировали большее увеличение этого показателя при ХМЛ (на 52,7 %), чем при ХМПН Ph⁻ (на 38,5 %). Тенденция к некоторому увеличению показателя регистрируемой смертности также присутствовала в обоих когортах (прирост интенсивных показателей при ХМЛ — 56 %, при ХМПН Ph⁻ — 19 %), однако максимальные показатели наблюдались в период пандемии, после чего они снизились. Достоверность линий тренда заболеваемости и смертности за 12-летний период была невысока. В течение всех анализируемых 12 лет показатели регистрируемой заболеваемости в обеих рассматриваемых когортах преобладали над показателями регистрируемой смертности.

Таким образом, пандемия не оказала значительно-го влияния на показатели регистрируемой распространенности, заболеваемости, смертности при ХМЛ и ХМПН Ph⁻: динамика показателей регистрируемой распространенности в обеих когортах практически не изменилась, при этом незначительно снизилась регистрируемая заболеваемость и возросла регистрируемая смертность при ХМПН Ph⁻. Полученные результаты исследования об относительно благоприятном течении COVID-19 у больных ХМЛ согласуются с международными данными; в ряде публикаций продемонстрировано, что показатель смертности от COVID-19 у пациентов с ХМЛ в 4 раза ниже по сравнению с больными другими гемобластомами, при этом обсуждается положительная роль ингибиторов тирозинкиназ [31–33].

Причины увеличения показателей распространенности и заболеваемости в регионе авторы ранее рассматривали в публикации, посвященной вопросам эпидемиологии ряда гемобластозов на той же территории: прежде всего, это более качественная и современная диагностика, улучшение организации оказания помощи больным, а также доступность самой совре-

менной лекарственной терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [30].

Показатели 2-, 5- и 10-летней ОВ при ХМЛ составили 91, 82 и 68 %; при ХМПН Ph⁻ — 93, 83 и 63 % соответственно. Обращают на себя внимание более высокие показатели 10-летней ОВ при ХМЛ по сравнению с ХМПН Ph⁻, что связано как с особенностями течения нозологических форм, так и с возможностями существующей терапии.

Медиана ОВ в когортах больных ХМЛ и ХМПН Ph⁻ не достигнута. Факторами, отрицательно влияющими на показатели ОВ, оказались возраст 65 лет и старше и мужской пол (в обоих случаях $p < 0,001$).

В обеих когортах показатели ОВ, как и ожидалось, были ниже, чем ООВ, в соответствующих гендерных и возрастных стратах. Наиболее приближенными к ООВ оказались показатели ОВ при ХМЛ, успех лечения которого благодаря длительному широкому применению таргетной терапии превзошел результаты лечения при других гематологических новообразованиях, в том числе ХМПН Ph⁻.

Показатели 5-летней ОВ при ХМЛ (82 %), полученные в настоящем исследовании, сопоставимы с таковыми в США, по данным публикации R. M. Shallis и соавт. (83 %), а показатели 5-летней ОВ при ХМПН Ph⁻ (83 %) — с австралийскими данными (80,8 %) [24, 25]. Однако в мире существует достаточно большая амплитуда полученных данных по ОВ при ХМЛ и ХМПН Ph⁻, и различия, несомненно, связаны с целым рядом факторов: региональными особенностями, доступностью диагностических методов, лекарственных препаратов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также подходами к определению исследуемых когорт.

Заключение

Результаты сравнения динамики эпидемиологических показателей ХМЛ и ХМПН Ph⁻ за 12-летний период позволили сделать ряд выводов о популяционных особенностях каждой из исследованных когорт больных и выявить сходные тенденции и различия происходящих изменений.

Результаты подобных исследований не только позволяют получить представление об особенностях эпидемиологии ХМЛ и ХМПН Ph⁻, но и потенциально способствуют планированию объема медицинской помощи, касающейся диагностического и лекарственного обеспечения больных.

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

1. Khoury J.D., Solary E., Abla 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
2. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC, 2017. 585 p.
3. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316
4. Turkina A.G., Zaritskiy A.Yu., Shuvaev V.A. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):294–316. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316
5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and Results Program. Cancer stat facts: leukemia – chronic myeloid leukemia (CML). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>
6. Chen Y., Wang H., Kantarjian H., Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411–7. DOI: 10.3109/10428194.2012.745525
7. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J. et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia* 2015;29(6):1336–43. DOI: 10.1038/leu.2015.73
8. Höglund M., Sandin F., Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015;94(Suppl 2): S241–7. DOI: 10.1007/s00277-015-2314-2
9. Sant M., Allemanni C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724–34. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282632
10. Osorio S., Casado L.F., Giraldo P. et al. Chronic myeloid leukaemia in Spain: its presentation characteristics have changed. Spanish section of the EUTOS population-based registry. *Rev Clin Esp (Barc)* 2016;216(6):293–300. DOI: 10.1016/j.rce.2016.03.001
11. Smith A., Howell D., Patmore R. et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684–92. DOI: 10.1038/bjc.2011.450
12. Beinortas T., Tavorienė I., Žvirblis T. et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000–2013. *BMC Cancer* 2016;16:198. DOI: 10.1186/s12885-016-2238-9
13. Nguyen L.T., Guo M., Naugler C., Rashid-Kolvear F. Incidence of chronic myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes* 2018;11(1):780. DOI: 10.1186/s13104-018-3890-8
14. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Прыткова М.В. и др. Эпидемиологическое исследование хронического миелолейкоза у взрослого населения Нижегородской области за период 1980–2003 гг. *Гематология и трансфузиология* 2005;50(2):8–13. Volkova S.A., Kovalishena O.V., Prytkova M.V. et al. Epidemiological studies of chronic myeloid leukemia in adult population of the Nizhny Novgorod region in 1980–2003. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2005;50(2):8–13. (In Russ.).
15. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Гостюжова Е.А. и др. Эффект от терапии иматинибом по данным клинико-эпидемиологического мониторинга хронического миелолейкоза в Нижегородской области за период 2000–2010 гг. *Гематология и трансфузиология* 2011;56(4):17–22. Volkova S.A., Kovalishena O.V., Gostyuzhova E.A. et al. Efficiency of imatinib therapy: summing up the results of clinical epidemiological monitoring of chronic myeloid leukemia in the county to Nizhny Novgorod over the period of 2000–2010. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2011;56(4):17–22. (In Russ.).
16. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив* 2014;86(7):24–30. Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(7):24–30. (In Russ.).
17. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.И. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. *Клиническая онкогематология* 2011;4(4):292–7. Vinogradova O.Yu., Kulikov S.M., Kutsev S.I. et al. Problems of the organization of chronic myeloid leukemia therapy in the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(4):292–7. (In Russ.).
18. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):390–401. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
19. Turkina A.G., Novitskaya N.V., Golenkov A.K. et al. Chronic myeloid leukemia patient registry in the Russian Federation: from observational studies to the efficacy evaluation in clinical practice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):390–401. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
20. Au W.Y., Caguioa P.B., Chuah C. et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *Int J Hematol* 2009;89(1):14–23. DOI: 10.1007/s12185-008-0230-0
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
22. 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
23. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92(4):289–97. DOI: 10.1111/ejh.12256
24. Titmarsh G.J., Duncombe A.S., McMullin M.F. et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014;89(6):581–7. DOI: 10.1002/ajh.23690
25. Мартинков В.Н., Новик Д.К., Вейалкин И.В. и др. Заболеваемость Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(3):363–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372
26. Martinkov V.N., Novik D.K., Veyalkin I.V. et al. The incidence of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Belarus. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(3):363–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372
27. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миело-пролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016.

- Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litera, 2016. (In Russ.).
24. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A. et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: the four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev* 2020;42:100706. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100706
 25. Baade P.D., Ross D.M., Anderson L.A. et al. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms in Australia, 2003–2014. *Am J Hematol* 2019;94(4):E107–9. DOI: 10.1002/ajh.25407
 26. Витрина статистических данных. Численность постоянного населения. Доступно по: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> (дата обращения 18.11.2024). Showcase of statistical data. Number of resident population. Available at: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> (accessed 11.18.2024). (In Russ.).
 27. Единая межведомственная информационно-статистическая система. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. Доступно по: <https://fedstat.ru/indicator/31293> (дата обращения 18.11.2024). Unified interdepartmental information and statistical system. Life expectancy at birth. Available at: <https://fedstat.ru/indicator/31293> (accessed 18.11.2024). (In Russ.).
 28. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
 29. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
 30. Виноградова О.Ю., Черников М.В., Неверова А.Л. и др. Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Современная онкология* 2024;26(2):149–58. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202776
 31. Vinogradova O.Yu., Chernikov M.V., Neverova A.L. et al. Long-term dynamics of epidemiological characteristics of some chronic leukemia and lymphoma in Moscow before, during and after the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. *Epidemiologic study. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2024;26(2):149–58. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202776
 32. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021;14(1):168. DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0
 33. Vijenthira A., Gong I.Y., Fox T.A. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020;136(25):2881–92. DOI: 10.1182/blood.2020008824
 34. El-Ashwah S., Salmanton-García J., Bilgin Y.M. et al. The mortality of COVID-19 in CML patients from 2020 until 2022: results from the EPICOVIDEHA survey. *Leuk Lymphoma* 2024;65(2):199–208. DOI: 10.1080/10428194.2023.2280886

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции исследования, написание и окончательное одобрение статьи;
А.Л. Неверова: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
М.В. Черников: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных;
В.П. Косенкова, М.М. Панкрашкина, Д.И. Шихбабаева, А.Р. Векуа: сбор и обработка материала;
В.В. Птушкин: окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept development, article writing, final article approval;
A.L. Neverova: data collection and processing, article writing;
M.V. Chernikov: data collection and processing, statistical analysis;
V.P. Kosenkova, M.M. Pankrashkina, D.I. Shikhbabaeva, A.R. Vekua: data collection and processing;
V.V. Ptushkin: final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
В.П. Косенкова / V.P. Kosenkova: <https://orcid.org/0009-0001-2974-4973>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
Д.И. Шихбабаева / D.I. Shikhbabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>
А.Р. Векуа / A.R. Vekua: <https://orcid.org/0009-0008-0669-2278>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

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. 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.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

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

Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: обоснование междисциплинарного взаимодействия

Е.И. Касихина^{1,2}, Н.Н. Потекаев^{1,3}, О.В. Жукова^{1,2}, М.Н. Острецова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 17;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

Контакты: Елена Игоревна Касихина kasprof@bk.ru

Введение. Мастоцитоз – редкое заболевание, характеризующееся патологическим накоплением тучных клеток в одном или нескольких органах. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, с 2016 г. среди кожных клинических форм выделен мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (моноППКМ). У подростков с моноППКМ («взрослый» тип кожного мастоцитоза) клинические проявления в дальнейшем сохраняются во взрослом возрасте и могут трансформироваться в системный процесс, что определяет необходимость междисциплинарного наблюдения пациентов данной категории.

Цель исследования – провести анализ клинико-лабораторных особенностей моноППКМ у детей и подростков.

Материалы и методы. В исследование включены данные 66 пациентов с моноППКМ, получавших амбулаторное лечение и наблюдавшихся в Московском центре дерматовенерологии и косметологии. Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное (определение базальной сывороточной триптазы), молекулярное (определение мутации в гене *c-KIT* в экзонах 8–11, 17 методом полимеразной цепной реакции), инструментальное (ультразвуковое) исследования органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов. Концентрацию интерлейкина 6 в сыворотке крови определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора для мультиплексного анализа ProcartaPlex™ Human Panel 1A Cytokine & Chemokine 34 plex (eBioscience, Австрия).

Результаты. Медиана возраста дебюта составила 4 [3; 7] года (минимальный возраст – 2 года, максимальный – 16 лет). Медиана уровня базальной сывороточной триптазы в выборке составила 10,9 (2,84–46,3) мкг/л, среди подростков – 14 [10,8; 23,7] мкг/л. Гепатоспленомегалия и увеличение размеров мезентериальных лимфатических узлов (мезаденит) диагностировались у 14 (21,2 %) пациентов с моноППКМ. Концентрация интерлейкина 6 в сыворотке крови пациентов с органомегалией составила 10,1 [9,28; 25,5] пг/мл, что превысило референсные значения в 2,4 раза. Положительный результат полимеразной цепной реакции с выявлением мутации *KIT* D816V получен у 3 (11,5 %) из 26 обследованных этим методом больных моноППКМ.

Заключение. Современное течение кожного мастоцитоза демонстрирует тенденцию к росту числа случаев и более тяжелому течению заболевания у детей. Особое внимание должно уделяться подросткам с моноППКМ с органомегалией, высокими значениями сывороточной триптазы и выявленными мутациями *KIT* D816V в периферической крови как группе риска развития системного процесса.

Ключевые слова: мастоцитоз, мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, триптаза, органомегалия, мутация *c-KIT*, интерлейкин 6

Для цитирования: Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Острецова М.Н. Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: обоснование междисциплинарного взаимодействия. Онкогематология 2025;20(2): 30–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-30-36>

Monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis: rationale for interdisciplinary collaboration

E.I. Kasikhina^{1,2}, N.N. Potekaev^{1,3}, O.V. Zhukova^{1,2}, M.N. Ostretsova²

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department; 17 Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Elena Igorevna Kasikhina kasprof@bk.ru

Background. Mastocytosis is a rare disease characterized by pathological accumulation of mast cells in one or more organs. According to the World Health Organization classification (2016), a monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis (monoMPCM) was identified among cutaneous clinical forms. In adolescents with monoMPCM (the "adult" type pattern), clinical manifestations persist into adulthood and can transform into a systemic process, so interdisciplinary monitoring of these patients is necessary.

Aim. To analyze the clinical and laboratory features of the monomorphic type of MPCM in children and adolescents.

Materials and methods. The study included data from 66 patients with monoMPCM who were undergoing outpatient treatment and observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. All patients underwent clinical, laboratory (basal serum tryptase), molecular (*c-KIT* gene mutation in exons 8–11, 17 by polymerase chain reaction), instrumental (ultrasound) examination of the abdominal organs and mesenteric lymph nodes. The serum interleukin 6 concentration was determined by flow cytometry using the ProcartaPlex™ Human Panel 1A Cytokine & Chemokine 34 plex multiplex analysis kit (eBioscience, Austria).

Results. The median age of disease onset was 4 [3; 7] years (minimum age – 2 years, maximum – 16 years). The median value of basal serum tryptase was 10.9 (2.84–46.3) µg/L, among adolescents – 14 [10.8; 23.7] µg/L. Hepatosplenomegaly and enlarged mesenteric lymph nodes (mesadenitis) were diagnosed in 14 (21.2 %) patients with monoMPCM. The serum interleukin 6 concentration in patients with organomegaly was 10.1 [9.28; 25.5] pg/mL, which exceeded the reference values by 2.4 times. The *KIT* D816V mutation was detected in 3 (11.5 %) patients out of 26 examined patients with monoMPCM.

Conclusion. The modern course of cutaneous mastocytosis demonstrates a tendency towards an increase in the number of cases and a more severe disease course in children. Particular attention should be paid to adolescents with monoMPCM and organomegaly, high serum tryptase levels and identified *KIT* D816V mutations in the peripheral blood as a risk group for the development of a systemic process.

Keywords: mastocytosis, monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis, tryptase, organomegaly, *c-KIT* mutation, interleukin 6

For citation: Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Zhukova O.V., Ostretsova M.N. Monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis: rationale for interdisciplinary collaboration. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2): 30–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-30-36>

Введение

Мастоцитоз относится к гетерогенной группе заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением тучных клеток в одном или нескольких органах [1]. До сих пор существует мнение, что мастоцитоз относится к спорадическим болезням [2]. Немецкий ученый К. Hartmann и соавт. в 2001 г. отмечали: «Точная эпидемиологическая информация о мастоцитозе отсутствует; в любом случае это очень редкое заболевание» [3]. Распространенность системного мастоцитоза в Европе составляет 1 случай на 8–10 тыс. взрослого населения [4]. В Москве, по данным Московского центра дерматовенерологии и косметологии, показатели первичной заболеваемости кожным мастоцитозом (КМ) в 2021 г. составили 13,39 случая, а в 2022 г. – 16,61 случая на 100 тыс. детского населения (0–17 лет). Число первичных обращений детей и подростков (0–17 лет) за период с 2019 по 2022 г. выросло в 4,8 раза. Значительный рост впервые выявленных случаев КМ произошел в 2021 г.: число заболевших детей в возрастной категории 0–14 лет по сравнению с 2020 г. увеличилось в 3,8 раза, в 2022 г. – в 1,2 раза. В подростковой группе до 2020 г. регистрировались единичные первичные случаи выявления заболевания.

В 2021 и 2022 гг. суммарно зарегистрирован 31 случай КМ у подростков [5]. Дебют заболевания у детей старше 2 лет и в подростковом возрасте связан с развитием мономорфного типа пятнисто-папулезного КМ (моноППКМ), который в структуре всех форм КМ в Москве занимает 6,6 % [5]. Варианты (типы) течения пятнисто-папулезного КМ имеют, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, прогностическое значение [1, 6]. У подростков с моноППКМ (КМ «взрослого» типа) клинические проявления в дальнейшем сохраняются во взрослом возрасте и могут трансформироваться в системный процесс, что определяет необходимость регулярного наблюдения пациентов данной категории [2, 7, 8].

Диагностика КМ основана на оценке первичных морфологических элементов, положительном феномене Дарье–Унны и гистологическом исследовании биоптатов кожи [2, 9]. Обнаружение мутации *KIT* D816V в периферической крови не входит в число обязательных исследований при КМ и относится к второстепенным критериям системного мастоцитоза [1]. В зарубежной практике опыт применения аллель-специфической количественной полимеразной цепной реакции *KIT* D816V для анализа мутаций в сыворотке

крови приведен в результатах исследований среди детей и взрослых с проявлениями КМ и подозрением на системный мастоцитоз [2, 10, 11]. М.С. Carter и соавт. показали, что обнаружение *KIT* D816V в периферической крови в сочетании с органомегалией позволяет выявить детей группы риска с высокой вероятностью развития системного процесса [7]. Таким образом, комплексное обследование детей и подростков с «взрослым» типом КМ необходимо для определения междисциплинарной тактики ведения и дальнейшего прогноза течения заболевания.

Цель исследования — анализ клинико-лабораторных особенностей моноППКМ у детей и подростков.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения: дети и подростки в возрасте 6–17 лет с впервые установленным диагнозом КМ.

Критерии не включения: отказ родителей от участия в исследовании.

Классификация КМ проведена в соответствии с актуальными данными Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) [1].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включены данные 66 пациентов с моноППКМ, получавших амбулаторное лечение и наблюдавшихся в Московском центре дерматовенерологии и косметологии в период с марта 2022 г. по январь 2025 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное (ультразвуковое) исследования органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов. Для подтверждения клинического диагноза проводили патоморфологическое исследование биоптатов кожи и иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD117. Лабораторные методы исследования выполняли в Московском центре дерматовенерологии и косметологии. Взятие венозной крови проводили не ранее чем через 3 ч после приема пищи или утром натощак. Концентрацию базальной сывороточной триптазы в крови определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция). Мутации гена *c-KIT* для определения локализации в экзонах 8–11, 17 проанализированы из материала ДНК, полученного из образцов периферической крови 26 пациентов, с помощью анализа полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК. Для исследования концентрации интерлейкина (IL) 6 в сыворотке крови

методом проточной цитофлуориметрии использовали набор для мультиплексного анализа ProcartaPlex™ Human Panel 1A Cytokine & Chemokine 34 plex (eBioscience, Австрия) в соответствии с протоколом производителя.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при Московском центре дерматовенерологии и косметологии (протокол № 58 от 31 марта 2022 г.).

Статистический анализ

С учетом редкости патологии проводили анализ данных всех детей, наблюдавшихся с диагнозом моноППКМ (сплошная выборка). Анализ данных выполнен с использованием статистических программ Excel пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала число и процент пациентов в соответствующих группах детей, а также распределение пациентов по диапазонам значений триптазы в сыворотке крови. Результаты исследования представлены в виде медианы [P25 %; P75 %]. Анализ корреляционных связей проведен с использованием коэффициента Спирмена (rs) и коэффициента корреляции Пирсона (r). Оценку статистической значимости результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводили с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95 % (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

Результаты

Среди пациентов с моноППКМ преобладали лица мужского пола — 42 (63,6 %). Соотношение мальчиков и девочек составило 1,75:1,00 (табл. 1). Медианный возраст дебюта в выборке составил 4 [3; 7] года (минимальный — 2 года, максимальный — 16 лет).

Отягощенная наследственность по мастоцитозу имела место у 11 (16,6 %) детей. Между дебютом моноППКМ и наследственным фактором выявлена хорошая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,689$; $p < 0,01$). Частота онкологической патологии у близких родственников составила 24,3 %.

Медиана уровня базальной сывороточной триптазы в целом по выборке составила 10,9 [5,66; 16,8] мкг/л (диапазон 2,84–46,3). Среди подростков с моноППКМ медиана уровня фермента составила 14 [10,8; 23,7] мкг/л. Выявлена хорошая прямая корреляционная связь дебюта процесса в подростковом возрасте с концентрацией триптазы в сыворотке крови ($r = 0,654$; $p < 0,05$).

Распределение и частота симптомов, связанных с активацией и дегрануляцией тучных клеток, у пациентов с моноППКМ отражены в табл. 2.

Пациенты с моноППКМ акцентировали внимание на наличии системных медиаторных симптомов чаще, чем на кожных проявлениях процесса. Мономорфные, одинакового размера мелкие пигментированные пятна

Таблица 1. Распределение больных мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза по полу и возрасту

Table 1. Distribution of patients with monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis by gender and age

Пол Gender	Число пациентов в возрастных группах, n (%) Patient number in age groups, n (%)		
	6–11 лет 6–11 years	12–14 лет 12–14 years	15–17 лет 15–17 years
Мужской (n = 42) Male (n = 42)	19 (45,3)	14 (33,3)	9 (21,4)
Женский (n = 24) Female (n = 24)	13 (54,2)	6 (25,0)	5 (20,8)
Всего (n = 66) Total (n = 66)	32 (48,6)	20 (30,3)	14 (21,1)

или папулы требуют сложного дифференциального диагноза (рис. 1).

Как следствие, сроки от момента обращения к разным специалистам до установления окончательного диагноза варьируют от нескольких месяцев до нескольких лет. При патоморфологическом исследовании пациентов определялось глубокое (в ретикулярной дерме) расположение тучноклеточного инфильтрата, объясняющее низкий процент кожных медиаторных симптомов и отрицательный феномен Дарье (рис. 2).

Гепатоспленомегалия и увеличение размеров мезентериальных лимфатических узлов (мезаденит) диагностировались у 14 (21,2 %) пациентов с моноППКМ, т.е. у каждого 5-го. Результаты анализа значений триптазы в сыворотке крови пациентов с моноППКМ и органо-мегалией продемонстрировали стабильно высокие уровни фермента. Медианное значение триптазы в данной группе составило 12,0 [8,79; 30,0] мкг/л.

У больных моноППКМ с органо-мегалией проанализирована концентрация IL-6. За референсные принимали значения 0–7,0 пг/мл.



Рис. 1. Клинические проявления пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза мономорфного типа на коже туловища подростков (собственное клиническое наблюдение)

Fig. 1. Clinical manifestations of monomorphic type maculopapular cutaneous mastocytosis on the trunk in adolescents (own clinical observation)

Таблица 2. Частота развития медиаторных симптомов у пациентов с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Table 2. Frequency of mediator symptoms in patients with monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis

Медиаторные симптомы Mediator symptoms	n (%)
Кожные Cutaneous	
Феномен Дарье–Унны The Darier's–Unna phenomenon	44 (67,7)
Кожный зуд Skin itching	7 (10,6)
Спонтанная крапивница Spontaneous urticaria	5 (7,6)
Флашинг-реакции Flushing reactions	17 (25,8)
Сухость кожи Skin dryness	7 (10,6)
Системные Systemic	
Желудочно-кишечные медиаторные Gastrointestinal mediator symptoms	23 (34,8)
Неврологические (в том числе синкопальные состояния) Neurological (including syncope)	12 (18,1)
Кровотечения (гематурия, носовые кровотечения, гемоколит) Bleeding (hematuria, nosebleeds, hemocolitis)	4 (6,1)
Респираторные (хрипы, боль в горле) Respiratory (wheezing, sore throat)	1 (1,5)
Анафилаксия Anaphylaxis	3 (4,5)

Концентрация IL-6 в сыворотке крови пациентов с органо-мегалией составила 10,1 [9,28; 25,5] пг/мл, что превысило референсные значения в 2,4 раза. Таким

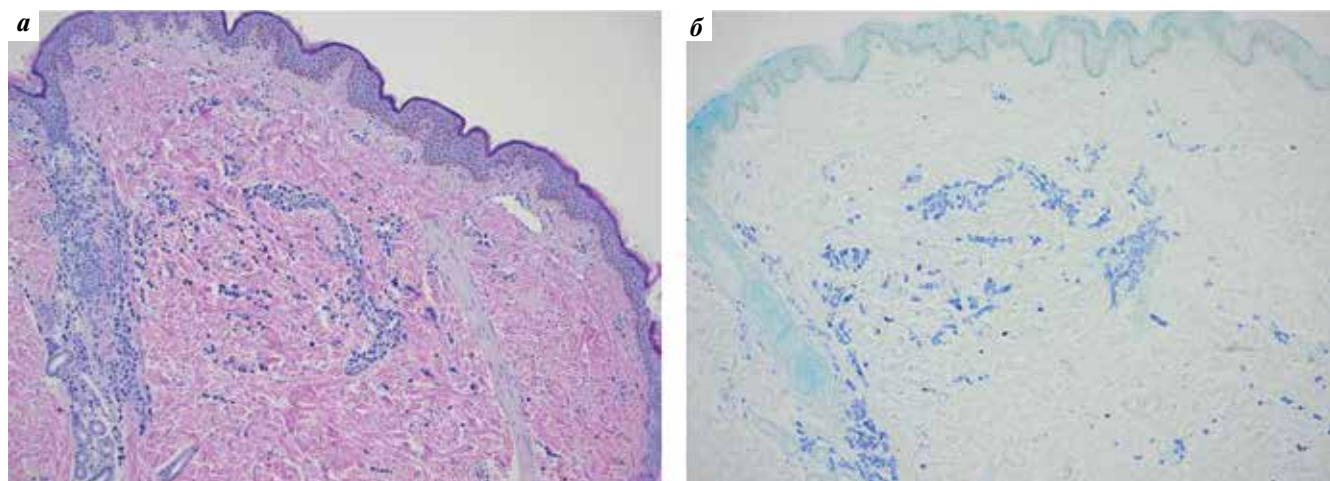


Рис. 2. Патоморфологическая картина мономорфных высыпаний при мастоцитозе: а — клетки инфильтрата расположены в сетчатом слое дермы, группируются вокруг сосудов и придатковых структур, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — преобладание в составе инфильтрата, локализованного в сетчатом слое дермы, тканевых базофилов, окраска толуидиновым синим, $\times 200$

Fig. 2. Pathomorphological picture of monomorphic rashes in mastocytosis: а — infiltrate cells are located in the reticular dermis, grouped around vessels and adnexal structures, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б — predominance of tissue basophils in the infiltrate localized in the reticular dermis, toluidine blue staining, $\times 200$

образом, продемонстрирована сильная корреляционная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и триптазы в сыворотке крови ($r_s = 0,083$; $p < 0,01$) (рис. 3).

Положительный результат полимеразной цепной реакции с выявлением мутации *KIT* D816V получен у 3 (11,5 %) пациентов из 26 обследованных с моноППКМ. Таким образом, чувствительность метода в нашем исследовании составила 11,5 %; отмечена слабая корреляционная связь моноППКМ с выявлением мутаций *KIT* D816V ($r = 0,374$; $p < 0,05$).

У 1 пациентки 9 лет обнаружена мутация *KIT* D816V в сочетании с явлениями органомегалии, флашинг-реакциями («приливами») и семейным анамнезом мастоцитоза по мужской линии. В 2 случаях пациенты с дебютом моноППКМ и мутацией *KIT* D816V в подростковом возрасте по достижении 18 лет перешли под наблюдение гематолога с диагнозом индолентного системного мастоцитоза. У данных больных образцы крови исследованы на мутацию *KIT* с помощью количественного аллель-специфического анализа полимеразной цепной реакции. Положительный результат выявлен только у 1 пациента с дебютом в детском возрасте.

Обсуждение

Рост числа детей, заболевших КМ, является предметом исследований мирового научного сообщества [6, 9, 11].

Наибольшее междисциплинарное внимание следует уделять детям с моноППКМ («взрослый» тип КМ) по причине позднего дебюта и существующего риска трансформации в индолентный системный мастоцитоз [2, 7, 8]. Полученные нами данные о концентрации триптазы в сыворотке крови пациентов с дебютом моноППКМ в подростковом возрасте являются индикато-

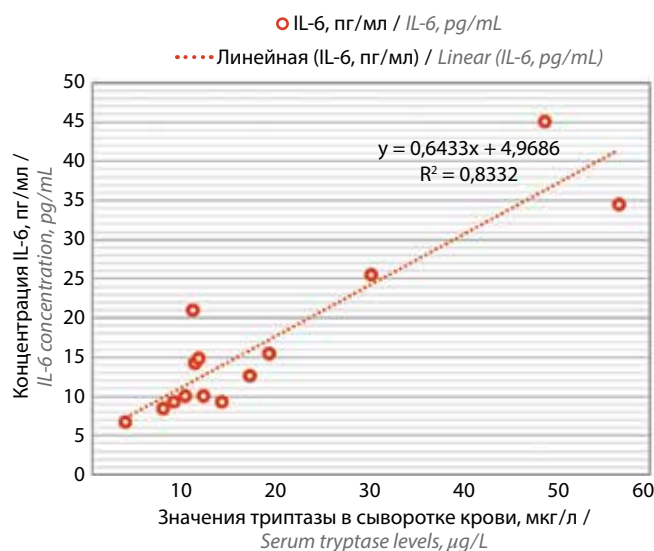


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь значений триптазы и концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6) у пациентов с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

Fig. 3. Correlation between tryptase and interleukin 6 (IL-6) levels in patients with monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis and organomegaly

ром неблагоприятного течения процесса. Медианное значение фермента 10,9 (2,84–46,3) мкг/л в исследованной выборке 66 детей и подростков с моноППКМ почти аналогично данным исследования зарубежных авторов, продемонстрировавших уровни триптазы ближе к нормальным у взрослых с мастоцитозом с мономорфными высыпаниями на коже без признаков системности (медиана 10,0 (2–23) мкг/мл) [12].

Группой риска в нашем исследовании являются дети с органомегалией, значениями триптазы в сыворотке крови $> 11,0$ мкг/л и ассоциированными с ними медиаторными симптомами (желудочно-кишечные

медиаторные симптомы, флашинг-реакции («приливы»), кровотечения, неврологические симптомы). Медианные значения триптазы у пациентов с моноППКМ и органомагией продемонстрировали высокие уровни фермента (12 [8,79; 30,0] мкг/л).

По данным А. Tobío и соавт. и Р. Valent, органомагия при мастоцитозе у взрослых была ассоциирована с повышением концентрации IL-6 в сыворотке крови [13, 14]. Положительную корреляцию повышенного значения IL-6 с уровнем триптазы, щелочной фосфатазы, количеством лейкоцитов, протромбиновым временем, частичным тромбопластиновым временем продемонстрировали К. Brocowski и соавт. [15]. Е. Woźniak и соавт. показали, что *KIT* D816V-трансформированные тучные клетки синтезируют IL-8, IL-6 и хемокин MCP-1 (CCL2) [16]. В нашем исследовании продемонстрирована сильная корреляционная взаимосвязь концентраций IL-6 и триптазы в сыворотке крови ($r_s = 0,083$; $p < 0,01$) у детей и подростков с органомагией, что еще раз подтверждает тяжесть течения процесса. Выявление мутаций *KIT* D816V у детей в периферической крови в отечественной практике дерматовенеролога является редким событием. Тем не менее специалисты должны быть готовы к подобным результатам: данные зарубежных исследований в детской популяции подтверждают актуальность и необходимость полноценного обследования детей с моноППКМ [15, 17].

Полученные нами результаты еще раз подчеркивают сильную гетерогенность КМ у детей: от легких форм со спонтанным исходом до тяжелого клинического течения с выраженными изменениями в клинических, биохимических и иммунологических показателях с отсутствием тенденции к разрешению в пубертате [8, 18, 19]. К сожалению, пока в отечественной практике имеются единичные результаты междисциплинарных и мультицентровых исследований, посвященных исходам различных клинических форм КМ у детей, а также алгоритмы диагностики и наблюдения подростков с тяжелым течением моноППКМ [18, 20].

Заключение

Современное течение КМ демонстрирует явную тенденцию к росту числа случаев и более тяжелому течению заболевания у детей и подростков. Выделение моноППКМ в классификации Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) постепенно привело к необходимости разработки принципов междисциплинарного ведения этого варианта у детей и подростков в отечественной клинической практике. Особое внимание должно уделяться подросткам с органомагией, высокими значениями сывороточной триптазы и выявленными мутациями *KIT* D816V в периферической крови в связи с риском развития системного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoury J.D., Solary E., Ablu 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
2. Giona F. Pediatric mastocytosis: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021;13(1):e2021069. DOI: 10.4084/MJHID.2021.069
3. Hartmann K., Henz B.M. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001;144(4):682–95. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04123.x
4. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H. et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166(4):521–8. DOI: 10.1111/bjh.12916
5. Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Иванова М.А. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы. *Российский аллергологический журнал* 2024;21(1):74–81. DOI: 10.36691/RJA16906
Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Ivanova M.A. et al. Clinical and epidemiological features of cutaneous mastocytosis among the pediatric population of Moscow. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2024;21(1):74–81. (In Russ.). DOI: 10.36691/RJA16906
6. Hartmann K., Escribano L., Grattan C. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034
7. Carter M.C., Clayton S.T., Komarow H.D. et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1673–9.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.024
8. Касихина Е.И., Нада А.Я., Острецова М.Н. и др. Особенности клинического течения мономорфного типа пятнистопапулезного кожного мастоцитоза. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2024;28(3):382–9. DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-382-389
Kasikhina E.I., Nada A.Ya., Ostretsova M.N. et al. Monomorphic type clinical features of maculo-papular cutaneous mastocytosis. *Vestnik RUDN = RUDN Journal of Medicine* 2024;27(3):382–9. (In Russ.). DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-382-389
9. Lange M., Ługowska-Umer H., Niedoszytko M. et al. Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016;96:292–7. DOI: 10.2340/00015555-2210
10. Kristensen T., Vestergaard H., Bindeslev-Jensen C. et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy* 2017;72:1737–43. DOI: 10.1111/all.13187
11. Broesby-Olsen S., Dybedal I., Gülen T. et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group consensus. *Acta Derm Venereol* 2016;96:602–12. DOI: 10.2340/00015555-2325
12. Sperr W.R., Stehberger B., Wimazal F. et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2002;43(5):1097–105. DOI: 10.1080/10428190290021470
13. Tobío A., Bandara G., Morris D.A. et al. Oncogenic D816V-KIT signaling in mast cells causes persistent IL-6 production.

- Haematologica 2020;105(1):124–35. DOI: 10.3324/haematol.2018.212126
14. Valent P. KIT D816V and the cytokine storm in mastocytosis: production and role of interleukin-6. *Haematologica* 2020;105(1):5–6. DOI: 10.3324/haematol.2019.234864
 15. Brockow K., Bent R.K., Schneider S. et al. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Diagnostics (Basel)* 2024;14(2):161. DOI: 10.3390/diagnostics14020161
 16. Woźniak E., Owczarczyk-Saczonek A., Lange M. et al. The role of mast cells in the induction and maintenance of inflammation in selected skin diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24(8):7021. DOI: 10.3390/ijms24087021
 17. Carter M.C., Bai Y., Ruiz-Esteves K.N. et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018;183(5):775–82. DOI: 10.1111/bjh.15624
 18. Потапенко В.Г., Талыпов С.Р. Тяжелое течение кожного мастоцитоза у ребенка: клиническое наблюдение. *Практика педиатра* 2024;(1):47–52.
 19. Potapenko V.G., Talypov S.R. Severe course of cutaneous mastocytosis in a child: clinical observation. *Praktika pediatria = Pediatrician's Practice* 2024;(1):47–52. (In Russ.).
 19. Касихина Е.И., Нада А.Я., Жукова О.В., Острецова М.Н. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом. *Медицинский совет* 2024;18(15):224–30. DOI: 10.21518/ms2024-415
 20. Касихина Е.И., Нада А.Я., Жукова О.В., Острецова М.Н. Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2024;18(15):224–30. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2024-415
 20. Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н., Бельшева Т.С. и др. Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт. *Вопросы современной педиатрии* 2024;23(5):384–90. DOI: 10.15690/vsp.v23i5.2794
 20. Valiev T.T., Murashkin N.N., Belysheva T.S. et al. Treatment approaches for diffuse cutaneous mastocytosis in children: literature review and actual clinical experience. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2024;23(5):384–90. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v23i5.2794

Вклад авторов

Е.И. Касихина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ, написание текста, окончательное утверждение статьи;
Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, окончательное утверждение статьи;
М.Н. Острецова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста, окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

E.I. Kasikhina: design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, statistical analysis, article writing, final article approval;
N.N. Potekaev, O.V. Zhukova: design development, obtaining data for analysis, data analysis, final article approval;
M.N. Ostretsova: review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Касихина / E.I. Kasikhina: <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>
Н.Н. Потекаев / N.N. Potekaev: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>
О.В. Жукова / O.V. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>
М.Н. Острецова / M.N. Ostretsova: <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>

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 этике при ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (протокол № 58 от 31.03.2022).
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 local ethics committee at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (protocol No. 58 dated 31.03.2022).
There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

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



Генетические особенности вялотекущих и агрессивных форм системного мастоцитоза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Genetic features of indolent and advanced forms of systemic mastocytosis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For citation: Shikhabaeva D.I., Vinogradova O.Yu., Kobzev Yu.N. et al. Genetic features of indolent and advanced forms of systemic mastocytosis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):37–52. (In Russ.).

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

Введение

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

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

1) кожный мастоцитоз:

- пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз;

- диффузный кожный мастоцитоз;

- солитарная мастоцитома кожи;

2) системный мастоцитоз (СМ):

- индолентный СМ (ИСМ);

- тлеющий СМ (ТСМ);

- СМ с изолированным поражением костного мозга;

- СМ, ассоциированный с гематологическими неоплазиями (СМ-АГН);

- агрессивный СМ (АСМ);

- тучноклеточный (мастоцитарный) лейкоз;

3) тучноклеточная саркома.

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

К В-критериям относятся:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Варианты системного мастоцитоза в общей группе

Table 1. Clinical variants of systemic mastocytosis in total group

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Мутация неблагоприятного клинического значения / Unfavorable clinical significance mutation

■ Драйверная мутация / Driver mutation
■ KITM541L

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

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

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

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

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

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

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

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

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

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

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов

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

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

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

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

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

The other authors declare no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>



Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I в рамках программы расширенного доступа

А.Н. Петрова¹, Е.Г. Ломаи², Е.В. Морозова³, О.А. Шухов¹, Е.Ю. Чельшева¹, Ю.Ю. Власова³, Е.А. Кузьмина¹, О.В. Кулемина², И.С. Немченко¹, А.В. Быкова¹, А.Б. Судариков¹, А.В. Кохно¹, А.Г. Туркина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³НИИ 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: Анна Николаевна Петрова ap996@mail.ru

Введение. Наиболее частым механизмом развития резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) являются точечные мутации гена *BCR::ABL1*. Особое значение имеет мутация T315I, вызывающая нечувствительность лейкозных клеток ко всем АТФ-конкурентным ИТК: иматинибу и ИТК 2-го поколения.

Асциминиб – первый препарат класса STAMP-ингибиторов, который специфически взаимодействует с миристоил-связывающим активным центром молекулы *BCR::ABL1*. По результатам клинического исследования I фазы асциминиб показал эффективность при терапии больных ХМЛ с мутацией T315I в хронической фазе (ХФ) в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Данные об эффективности терапии асциминибом у пациентов с мутацией T315I и дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) или продвинутыми фазами заболевания отсутствуют.

В российской части программы расширенного доступа (МАР) накоплен собственный опыт применения асциминиба у больных ХМЛ с мутацией T315I, в том числе с наличием ДХА и прогрессированием до фазы акселерации/бластного криза в анамнезе.

Цель исследования – анализ 3-летних результатов терапии асциминибом больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР.

Материалы и методы. В программу МАР по обеспечению асциминибом за период с октября 2019 г. по январь 2022 г. включены 26 больных ХМЛ с мутацией T315I с неэффективностью или непереносимостью терапии АТФ-конкурентными ИТК. Для терапии применяли асциминиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Оценка эффективности и переносимости терапии асциминибом проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейской организации по лечению лейкозов 2020 г.

На момент начала терапии асциминибом у 19 (73 %) пациентов была ХФ. У 4 (15 %) пациентов в анамнезе – фаза акселерации ($n = 3$) и бластный криз ($n = 1$). У 4 (15 %) больных имелись ДХА непосредственно перед началом лечения асциминибом, в том числе у пациента с бластным кризом в анамнезе. Для анализа результатов терапии асциминибом пациенты с прогрессированием в анамнезе и/или ДХА объединены группу 2ХФ/ХФ^{ДХА+} ($n = 7$). Более половины пациентов (54 %) ранее получали терапию понатинибом.

Результаты. Медиана времени терапии асциминибом составила 31,6 (3,3–50) мес. Из 26 пациентов живы 25 (96 %), 1 пациент группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} умер от прогрессирования ХМЛ до миелоидного бластного криза. Во всей группе продолжают терапию асциминибом 14 (54 %) больных, прекратили лечение 12 (46 %): большинство – вследствие неудачи терапии ($n = 9$ (75 %)). У 3 (25 %) пациентов причиной прекращения лечения было выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (все трое достигли полного цитогенетического ответа при терапии асциминибом). Ни один пациент не прекратил лечение из-за лекарственной токсичности. Новых мутаций, в том числе мутаций резистентности к асциминибу, в процессе терапии не обнаружено.

Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии к 3-му году наблюдения во всей группе составили 92 и 58 % соответственно. При отдельном анализе групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} выживаемость без прогрессирования к 3-му году терапии асциминибом была сопоставима. Выявлена тенденция к более низкой выживаемости без прекращения терапии у больных группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} (28 %) по сравнению с группой ХФ (63 %) ($p = 0,0856$).

Вероятность достижения полного цитогенетического ответа/молекулярного ответа M02 у всех больных с мутацией T315I к 3-му году лечения асциминибом составила 59 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 47 и 80 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,08$). Вероятность достижения большого молекулярного

ответа (БМО) во всей группе больных к 3-му году лечения асциминибом составила 42 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 44 и 33 % соответственно; значимых различий между группами также не выявлено ($p = 0,6$).

По результатам однофакторного анализа значимыми благоприятными факторами для достижения БМО были молекулярный ответ на момент начала терапии асциминибом ≤ 10 %, наилучший молекулярный ответ при предыдущей терапии ИТК ≤ 1 %, а также отсутствие предлеченности понатинибом. По результатам многофакторного анализа независимым значимым фактором, влияющим на вероятность достижения БМО при терапии асциминибом, была терапия понатинибом в анамнезе ($p = 0,02$; отношение рисков 12,08).

Заключение. Результаты терапии пациентов изначально неблагоприятной группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} оказались сопоставимы с группой ХФ как по показателям выживаемости, так и по вероятности достижения ответов. Однако с учетом небольшого числа пациентов в нашей когорте вопрос эффективности лечения асциминибом больных ХМЛ Т315I* с ДХА и прогрессированием в анамнезе нуждается в дальнейшем изучении. Фактором, значимо снижающим вероятность достижения БМО в процессе лечения асциминибом, была терапия понатинибом в анамнезе.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мутация Т315I, асциминиб, дополнительные хромосомные аномалии

Для цитирования: Петрова А.Н., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом с мутацией Т315I в программе MAP. Онкогематология 2025;20(2):53–66.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>

Results of asciminib therapy as part of managed access program in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation

A.N. Petrova¹, E.G. Lomaia², E.V. Morozova³, O.A. Shukhov¹, E. Yu. Chelysheva¹, Yu. Yu. Vlasova³, E.A. Kuzmina¹, O.V. Kulemina², I.S. Nemchenko¹, A.V. Bykova¹, A.B. Sudarikov¹, A.V. Kokhno¹, A.G. Turkina¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zhykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

³Raisa 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: Anna Nikolaevna Petrova ap996@mail.ru

Background. The most common mechanism of resistance to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in patients with chronic myeloid leukemia (CML) is point mutations in the *BCR::ABL1* gene. Of particular importance is the T315I mutation, which causes insensitivity of leukemia cells to all ATP-competitive TKIs: imatinib and 2nd generation TKIs. Asciminib is the first drug of the STAMP inhibitor class that specifically interacts with the myristoyl-binding active site of the *BCR::ABL1* molecule. In a phase I clinical trial, asciminib at a dose of 200 mg twice daily showed efficacy in the treatment of chronic phase (CP) CML patients with T315I mutation. There are no data on the efficacy of asciminib therapy in patients with T315I mutation and additional chromosomal abnormalities (ACA) or advanced disease. The Russian part of the managed access program (MAP) has accumulated its own experience of using asciminib in CML patients with T315I mutation, including those with ACA and history of progression to the acceleration phase/blast crisis.

Aim. To analyze the 3-year results of asciminib therapy as part of MAP in CML patients with T315I mutation.

Materials and methods. In the MAP program to asciminib between October 2019 and January 2022 were included 26 CML patients with T315I mutation who were ineffective or intolerant to ATP-competitive TKIs therapy. Asciminib was administered at a dose of 200 mg twice daily. The efficacy and tolerability of asciminib therapy were assessed in accordance with national clinical guidelines and the 2020 European LeukemiaNet guidelines.

At the time of asciminib therapy initiation, 19 (73 %) patients had CP. Four (15 %) patients had a history of acceleration phase ($n = 3$) and blast crisis ($n = 1$). Four (15 %) patients had ACA immediately before the start of asciminib therapy, including a patient with a history of blast crisis. To analyze the asciminib therapy results, patients with a history of progression and/or ACA were combined into one group: 2CP/CP^{ACA+} ($n = 7$). More than half of patients (54 %) had previously received ponatinib.

Results. The median duration of asciminib therapy was 31.6 (3.3–50) months. Of the 26 patients, 25 (96 %) are alive, one patient in the 2CP/CP^{ACA+} group died from progression of CML to myeloid blast crisis. In the total group, 14 patients (54 %) continued asciminib therapy, 12 (46 %) – discontinued treatment: most patients due to treatment failure ($n = 9$ (75 %)). In 3 patients (25 %), the reason for treatment discontinuation was allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (all three achieved a complete cytogenetic response with asciminib therapy). No patients discontinued treatment due to toxicity. No new mutations, including asciminib resistance mutations, were detected during therapy. Progression-free survival and survival without therapy discontinuation at 3 years of follow-up in the total group were 92 and 58 %, respectively. When analyzing the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups, progression-free survival at 3 years of asciminib therapy was comparable. There was a trend toward decreased survival without therapy discontinuation in 2CP/CP^{ACA+} group (28 %) versus CP group (63 %) ($p = 0.0856$).

The probability of achieving a complete cytogenetic response/molecular response MR2 in all patients with T315I mutation by the 3rd year of asciminib treatment was 59 %, in the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups – 47 and 80 %, respectively;

no significant difference were found between the groups ($p = 0.08$). The probability of achieving a major molecular response (MMR) in the total group by the 3rd year of asciminib treatment was 42 %; the probability of achieving MMR in the CP and 2CP/CP^{ACA+} groups was 44 and 33 %, respectively; no significant difference were found between the groups ($p = 0.6$).

In univariate analysis, significant favorable factors for achieving MMR were the molecular response at the start of asciminib therapy ≤ 10 %, the best molecular response in prior TKI therapy ≤ 1 %, and the absence of prior ponatinib treatment. In multivariate analysis, a history of ponatinib therapy was an independent significant factor for achieving MMR with asciminib therapy ($p = 0.02$; hazard ratio 12.08).

Conclusion. The therapy results of patients in initially unfavorable 2CP/CP^{ACA+} group were comparable with CP group in terms of both survival rates and probability of achieving responses. However, given the small number of patients in our cohort, the asciminib efficacy in patients with T315I⁺ CML with ACA and a history of progression requires further investigation. A factor that significantly reduced the probability of achieving MMR during asciminib treatment was a history of ponatinib therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, T315I mutation, asciminib, additional chromosomal abnormalities

For citation: Petrova A.N., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Results of asciminib therapy as part of managed access program in patients with chronic myeloid leukemia with T315I mutation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2): 53–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-53-66>

Введение

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) радикально изменило прогноз и значительно улучшило качество жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [1, 2]. Однако у многих пациентов развивается резистентность или непереносимость нескольких линий терапии ИТК, что приводит к снижению общей выживаемости и повышению вероятности прогрессирования до продвинутых фаз [2, 3].

Наиболее частым механизмом развития резистентности являются точечные мутации гена *BCR::ABL1*, возникающие в процессе терапии ИТК и вызывающие нечувствительность опухолевых клеток к проводимому лечению [4–6]. При последовательной терапии несколькими препаратами ИТК частота резистентности, обусловленной появлением новых мутаций гена *BCR::ABL1*, увеличивается [4, 5, 7]. Мутации чаще возникают в продвинутых стадиях заболевания — фазе акселерации (ФА) и бластного криза (БК) (до 75 % всех случаев развития резистентности) по сравнению с хронической фазой (ХФ) ХМЛ (25 %) [4–6].

Особое значение имеет мутация T315I, возникающая в результате замены аминокислоты треонина на изолейцин в положении 315 в области привратника — ключевой точке АТФ-связывающего активного центра молекулы *BCR::ABL1*: именно в этой области происходит взаимодействие с препаратами ИТК [8]. В результате развивается нечувствительность лейкозных клеток к АТФ-конкурентным ИТК: иматинибу и ИТК 2-го поколения [8–10].

Мутация T315I является одной из наиболее распространенных у больных ХМЛ: по разным данным, она встречается у 10–27 % пациентов с мутациями гена *BCR::ABL1*, возникшими при терапии иматинибом, и у 9–53 % пациентов с мутациями, возникшими в процессе терапии ИТК 2-го поколения [6, 9–11].

Возможности лечения больных ХМЛ с мутацией T315I ограничены [10–13]. ИТК 3-го поколения понатиниб показал эффективность в терапии таких па-

циентов, хотя его использование может быть связано с определенными рисками [14, 15]. В исследовании PACE при терапии больных ХМЛ понатинибом в суточной дозе 45 мг частота сердечно-сосудистых осложнений, в том числе окклюзионных поражений артерий, достигала 31 % [16]. В исследовании OPTIC применялась стратегия снижения дозы при достижении уровня *BCR::ABL1* < 1 %, что позволило снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений примерно на 60 % [17]. Однако результаты 4-летнего наблюдения больных ХМЛ с мутацией T315I показали выраженное преимущество дозы 45 мг у пациентов этой категории по сравнению с меньшими дозами понатиниба. Полного цитогенетического ответа (ПЦО) достигли 64, 25 и 16 % больных с мутацией T315I в когортах стартовой суточной дозы 45, 30 и 15 мг соответственно. Большого молекулярного ответа (БМО) достигли 48 % больных с мутацией T315I при терапии в стартовой дозе 45 мг по сравнению с 15 и 11 % при терапии в дозах 30 и 15 мг соответственно. У больных без мутаций и с другими мутациями гена *BCR::ABL1* значимой разницы по достижению ответов не выявлено [18].

Таким образом, актуально создание препаратов, эффективных при развитии мутации T315I, при этом не обладающих выраженной токсичностью.

Асциминиб — первый препарат класса STAMP-ингибиторов, который специфически взаимодействует с миристоилсвязывающим активным центром молекулы *BCR::ABL1*, блокируя киназную активность *BCR::ABL1* и переводя ее в неактивное состояние с помощью аллостерического связывания [19, 20].

Асциминиб обладает высокой специфичностью и избирательностью в отношении семейства киназ ABL, при этом имеет ограниченную нецелевую активность [19, 20]. Воздействуя на миристоилсвязывающий центр, асциминиб сохраняет активность против мутаций киназного домена *BCR::ABL1*, включая T315I, вызывающих резистентность к АТФ-конкурентным ИТК [20–22].

Результаты доклинических исследований показали, что для адекватного подавления BCR::ABL1 T315I⁺ требуется в 4–13 раз более высокая концентрация асциминиба по сравнению с немутированным BCR::ABL1 [19, 20, 23]. На основании результатов клинического исследования I фазы NTC02081378 оптимальная доза, одобренная для терапии больных ХМЛ с мутацией T315I, составила 200 мг 2 раза в сутки (для больных без данной мутации рекомендованная доза — 80 мг/сут) [22, 24, 25]. Недавно опубликованы 2-летние результаты терапии в данном исследовании: у 62,2 и 48,9 % больных с мутацией T315I достигнуты ПЦО и БМО соответственно, при этом результаты были значимо хуже в когорте больных, предлеченных понатинибом [26]. При терапии асциминибом в дозе 200 мг 2 раза в сутки спектр и частота нежелательных явлений были сопоставимы с меньшими дозами препарата [21, 26].

Известные данные об эффективности асциминиба при мутации T315I касаются только пациентов в ХФ; информация о его применении у больных в ФА и БК отсутствует. В России асциминиб зарегистрирован только для терапии больных ХМЛ в ХФ.

Выбор терапии для пациентов с ФА/дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) зависит от многих факторов: возникновения в дебюте болезни или в процессе терапии, предшествующего лечения, наличия мутаций гена *BCR::ABL1*, сопутствующих заболеваний, возможности выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [2, 27]. Разработка единых клинических рекомендаций терапии ФА ХМЛ осложняется трудностью проведения рандомизированных исследований, так как случаи прогрессирования ХМЛ в продвинутой фазе довольно редки (4–7 %) [3, 27]. Кроме того, возможно, из-за относительно редкой встречаемости пациентов с ФА практически не включают в клинические исследования по оценке эффективности новых поколений ИТК.

Таким образом, эффективность терапии асциминибом у пациентов с мутацией T315I и ДХА или продвинутыми фазами заболевания представляет особый интерес.

В российской части программы расширенного доступа (МАР) накоплен собственный опыт применения асциминиба у больных ХМЛ с мутацией T315I [28]. В программу включались больные с неэффективностью или непереносимостью терапии всеми доступными в России ИТК, в том числе с наличием ДХА и прогрессированием до ФА/БК в анамнезе.

Цель исследования — анализ 3-летних результатов терапии асциминибом больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР.

Материалы и методы

В программу МАР по обеспечению аллостерическим STAMP-ИТК асциминибом за период с октября

2019 г. по январь 2022 г. включены 26 больных ХМЛ с мутацией T315I из 3 российских центров: НМИЦ гематологии ($n = 14$), НМИЦ им. В.А. Алмазова ($n = 8$) и клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$).

Критерии включения больных в программу МАР:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз Ph-положительного ХМЛ;
- ХФ на момент включения в программу (допускалось включение больных во II ХФ с наличием ДХА);
- неудача терапии ≥ 2 ИТК в анамнезе или любая линия терапии ИТК при наличии мутации T315I;
- соответствие специфическим требованиям программы МАР (отсутствие других коммерчески доступных вариантов лечения, отсутствие возможности включения больного в клинические исследования, соответствие запроса об участии в МАР законам России).

Решение о наличии показаний к терапии асциминибом принимала врачебная комиссия в каждом центре. Программа МАР одобрена локальными этическими комитетами центров, где проводили лечение и наблюдение больных. С пациентами моложе 60 лет предварительно обсуждали возможность выполнения алло-ТГСК. Перед участием в программе все пациенты подписали информированное согласие.

Для терапии больных ХМЛ с мутацией T315I в программе МАР применяли дозу асциминиба 200 мг 2 раза в сутки. Одному пациенту, у которого мутацию T315I выявляли однократно в анамнезе и не выявляли на момент включения в МАР, проводили терапию асциминибом в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Планировали повышение дозы, однако больной был исключен по причине потери полного гематологического ответа.

Оценку эффективности и переносимости терапии проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейской организации по лечению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) 2020 г. [2, 27].

Цитогенетический ответ оценивали методом дифференциальной окраски хромосом. У пациентов со скрытой транслокацией t(9;22) ($n = 2$) при оценке цитогенетического ответа принимали во внимание результат исследования костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Уровень MO2 (BCR::ABL1 ≤ 1 %) учитывали как эквивалент ПЦО.

Молекулярный ответ оценивали количественно методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Анализ мутаций гена *BCR::ABL1* проводили методом секвенирования по Сэнгеру [27].

Анализировали данные, собранные к 1 августа 2024 г.

Статистический анализ

Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии рассчитывали методом Каплана—Майера. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала терапии асциминибом до прогрессирования в ФА/БК или смерти от любой причины. Выживаемость без прекращения терапии определяли как время от начала терапии асциминибом до прекращения лечения по любой причине (отсутствие/утрата оптимального ответа, прогрессирование до ФА/БК, решение врача, смерть).

Для расчета вероятности достижения ответов использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий с применением теста Грея для сравнения ответов в подгруппах. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для многофакторного событийного анализа применяли регрессионную модель Кокса.

Характеристика пациентов

В анализ включены 26 пациентов. На момент начала терапии асциминибом у 19 (73 %) пациентов была ХФ заболевания без анамнеза прогрессирования до продвинутых фаз. У 4 (15 %) пациентов также отмечена ХФ на момент включения в МАР, однако в анамнезе ФА ($n = 3$, в том числе у 1 пациента ФА в дебюте ХМЛ) и БК ($n = 1$). У 2 из 3 больных ФА в анамнезе установлена на основании ДХА в Ph-положительных клетках (аномалии высокого риска прогрессирования ХМЛ), у 1 пациента — на основании бластоэоза костного мозга.

У 4 (15 %) больных имелись ДХА непосредственно перед началом лечения асциминибом, в том числе у пациента с БК в анамнезе. Таким образом, всего у 6 (23 %) больных либо на момент начала терапии асциминибом, либо в анамнезе определялись ДХА высокого риска: трисомия хромосомы 8 ($n = 3$), дериват хромосомы 22 ($n = 2$), комплексный кариотип, включая $-7/del17p$ ($n = 1$).

Для анализа результатов терапии асциминибом пациенты с прогрессированием в анамнезе и/или ДХА объединены в группу 2ХФ/ХФ^{ДХА+} ($n = 7$).

У 3 пациентов группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} на момент включения в МАР выявлялись сочетанные мутации гена *BCR::ABL1*: V299L + T315I, F317L + T315I и S348L + T315I.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Редкие транскрипты *BCR::ABL1* выявлялись у 3 (11,5 %) больных, включенных в исследование: у 2 — *BCR::ABL1* p230, у 1 — *BCR::ABL1* p190.

Одиннадцать (42 %) больных получали предшествующую терапию ≥ 4 ИТК при медиане общей длительности терапии ИТК до лечения асциминибом 5,7 (0,8–15,7) года (см. табл. 1). У 6 (23 %) пациентов мутация T315I выявлена при неудаче 1-й линии терапии. Медиана времени от момента установления

диагноза до выявления мутации T315I составила 4,1 (0,6–15,3) года.

Более половины (14 (54 %) из 26) пациентов ранее получали терапию понатинибом; у 13 (93 %) из 14 имелись данные о дозе: 3 (21 %), 5 (36 %) и 5 (36 %) пациентам проводили лечение понатинибом в дозе 45, 30 и 15 мг соответственно. У 12 (46 %) больных понатинибом был последним ИТК перед назначением асциминибом. У большинства ($n = 12$) пациентов причиной прекращения терапии понатинибом была резистентность, у 2 — непереносимость.

Уровень *BCR::ABL1* на момент включения в исследование, а также наилучший МО на предшествующую терапию представлены в табл. 1. У 65 % больных на момент начала лечения наблюдался высокий уровень *BCR::ABL1* (>10 %), а 15 (58 %) из 26 больных никогда не достигали ПЦО/МО2 (*BCR::ABL1* ≤ 1 %).

Результаты

При медиане наблюдения 37 (29–57) мес на момент подведения итогов из 26 пациентов живы 25 (96 %), 1 пациент группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} умер от прогрессирования ХМЛ до миелоидного БК через 10 мес после прекращения терапии асциминибом в программе МАР.

Медиана времени терапии асциминибом составила 31,6 (3,3–50,0) мес.

Во всей группе продолжают монотерапию асциминибом 14 (54 %) больных, прекратили лечение 12 (46 %), большинство ($n = 9$ (75 %)) — вследствие неудачи терапии. Причинами неудачи были прогрессирование до ФА ($n = 2$), отсутствие ПЦО/МО2 ($n = 5$), потеря ранее достигнутого ПЦО/МО2 ($n = 2$) (табл. 2). В группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} 5 (71 %) больных сняты с терапии асциминибом, в то время как в группе ХФ прекратили лечение 7 (37 %) пациентов. У 3 (25 %) пациентов причиной прекращения лечения было выполнение алло-ТГСК (все трое достигли ПЦО при терапии асциминибом). Ни один пациент не прекратил лечение из-за лекарственной токсичности (см. табл. 2).

После прекращения терапии асциминибом 7 (58 %) больным выполнялась алло-ТГСК. Двоим пациентам группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} после завершения участия в МАР по причине резистентности в дальнейшем проводилась комбинированная терапия асциминибом и ИТК 2-го поколения. Двое пациентов с резистентностью к асциминибу были впоследствии включены в клиническое исследование препарата олверембатиниб.

На момент анализа 3 пациента группы ХФ продолжали монотерапию асциминибом без ПЦО, срок терапии составлял 26, 33 и 36 мес. У всех 3 пациентов сохранялся полный гематологический ответ и отсутствовали альтернативные варианты терапии.

Исследование мутаций гена *BCR::ABL1* в процессе терапии асциминибом выполнялось у 9 из 26 больных (3 продолжали терапию асциминибом без ПЦО; 6 прекратили лечение ввиду резистентности): у 7 пациентов

Таблица 1. Клинико-гематологическая характеристика 26 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I, включенных в программу MAP

Table 1. Clinical and hematological characteristics of 26 patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation included in the MAP program

Показатель Parameter	Все больные (n = 26) Total patients (n = 26)	Группа ХФ (n = 19) CP group (n = 19)	Группа 2ХФ/ ХФ ^{ДХА+} (n = 7) 2CP/CP ^{ACA+} group (n = 7)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	40 (21–65)	44 (21–65)	36 (27–51)
Медиана возраста на момент начала терапии асциминибом (диапазон), лет Median age at asciminib therapy initiation (range), years	48 (28–71)	49 (31–71)	43 (28–57)
Женщины, n (%) Women, n (%)	16 (61,5)	14 (74)	2 (28)
Медиана длительности ХМЛ до начала терапии асциминибом (диапазон), лет Median CML duration before asciminib therapy initiation (range), years	5,7 (0,8–15,7)	5,9 (0,8–15,7)	5,5 (0,8–11,5)
Последний ИТК перед назначением асциминиба, n (%): Last TKI before asciminib initiation, n (%):			
нилотиниб nilotinib	3 (12)	3 (16)	0
дазатиниб dasatinib	5 (19)	3 (16)	2 (27)
бозутиниб bosutinib	5 (19)	4 (21)	1 (14)
понатиниб ponatinib	12 (46)	9 (47)	3 (43)
радотиниб radotinib	1 (4)	1 (5)	0
Число предшествующих линий ИТК, n (%): Number of previous TKI lines, n (%):			
2	7 (27)	6 (32)	1 (14)
3	8 (31)	5 (26)	3 (43)
≥4	11 (42)	8 (42)	3 (43)
Причина прекращения терапии последним ИТК перед асциминибом, n (%): Reason for discontinuation of last TKI before asciminib, n (%):			
резистентность resistance	25 (96)	19 (100)	6 (86)
непереносимость intolerance	1 (4)	0	1 (14)
Уровень BCR::ABL1 IS на момент начала терапии асциминибом, n (%): BCR::ABL1 IS level at asciminib therapy initiation, n (%):			
<1 %*	4 (15)	2 (10)	2 (28)
≥1 %...<10 %	5 (19)	3 (16)	2 (28)
≥10 %	17 (65)	14 (74)	3 (43)
Лучший молекулярный ответ на терапию предыдущих линий, n (%): Best molecular response to previous therapy lines, n (%):			
BCR::ABL1 <1 %	11 (42)	7 (47)	4 (57)
BCR::ABL1 ≥1 %...<10 %	7 (27)	5 (26)	2 (28)
BCR::ABL1 ≥10 %	8 (31)	7 (37)	1 (14)

*В том числе большой молекулярный ответ (n = 1) и молекулярный ответ МО4 (n = 1).

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ИТК – ингибитор тирозинкиназы.

*Including major molecular response (n = 1) and molecular response MR4 (n = 1).

Note. CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities; CML – chronic myeloid leukemia; TKI – tyrosine kinase inhibitor.

Таблица 2. Статус пациентов с мутацией T315I в программе MAP на момент подведения итогов
Table 2. Status of patients with T315I mutation in the MAP program at the time of analysis

Статус Status	Все больные (n = 26) Total patients (n = 26)	Группа ХФ (n = 19) CP group (n = 19)	Группа 2ХФ/ ХФ ^{ДХА+} (n = 7) 2CP/CP ^{ACA+} group (n = 7)
Живы, n (%) Alive, n (%)	25 (96)	19 (100)	6 (86)
Умерли (прогрессирование ХМЛ), n (%) Died (CML progression), n (%)	1 (4)	0	1 (14)
Продолжают терапию асциминибом, n (%) Continue asciminib therapy, n (%)	14 (54)	12 (63)	2 (29)
Прекратили лечение, n (%) Treatment discontinued, n (%)	12 (46)	7 (37)	5 (71)
Причина прекращения терапии, n (%): Reason for therapy discontinuation, n (%):			
прогрессирование до ФА progression to AP	2 (8)	2 (10,5)	0
неудача терапии без признаков прогрессирования до ФА/БК treatment failure without progression to AP/BC	7 (58)	4 (57)	3 (60)
лекарственная токсичность drug toxicity	0	0	0
выполнение алло-ТГСК allo-HSCT	3 (25)	1 (14)	2 (40)

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities; CML – chronic myeloid leukemia; AP – acceleration phase; BC – blast crisis; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

сохранялась мутация T315I, у 1 мутация T315I не выявлялась при уровне экспрессии транскрипта BCR::ABL1 10 %. У 1 пациента мутация T315I не выявлялась на момент включения в MAP, однако была обнаружена в процессе терапии асциминибом. Новых мутаций, в том числе мутаций резистентности к асциминibu, не обнаружено. Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии к 3-му году наблюдения во всей группе составили 92 и 58 % соответственно (рис. 1). При отдельном анализе групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} выживаемость без прогрессирования к 3-му году терапии асциминибом была сопоставима и составила 89 и 83 % соответственно. Выявлена тенденция к меньшей выживаемости без прекращения терапии в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} (28 %) против группы ХФ (63 %), хотя различия не значимы ($p = 0,0856$) (см. рис. 1).

Далее выполнен анализ достижения ответов, включавший больных, не имевших соответствующих ответов на момент начала терапии асциминибом: 22 пациента не имели ПЦО (17 в группе ХФ и 5 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}); 24 – БМО (18 в группе ХФ и 6 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}); 25 – МО4 (18 в группе ХФ и 7 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}).

Всего достигли ПЦО/МО2 12 (54,5 %) из 22 больных (все – в течение 1-го года терапии асциминибом), а также 8 (47 %) из 17 и 4 (80 %) из 5 больных групп

ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} соответственно. БМО достигли 10 (42 %) из 24 пациентов во всей группе, 8 (44 %) из 18 в группе ХФ и 2 (33 %) из 6 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В общей группе МО4 достигнут у 8 (32 %) из 25 больных (в том числе МО4,5 – у 5), у 6 (33 %) из 18 в группе ХФ и у 2 (29 %) из 7 в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}.

Вероятность достижения ПЦО/МО2 у всех больных с мутацией T315I к 3-му году лечения асциминибом составила 59 %; в группе ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 47 и 80 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,08$) (рис. 2).

Вероятность достижения БМО во всей группе больных к 3-му году лечения асциминибом составила 42 %; в группах ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 44 и 33 % соответственно; значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,6$) (рис. 3).

Вероятность достижения МО4 у всех больных на том же сроке терапии составила 28 %; в группе ХФ – 27 %; в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 31 %; значимых различий между группами также не выявлено ($p = 0,88$) (см. рис. 3).

Впоследствии ПЦО/МО2 был потерян всего у 2 пациентов из 12, достигших ПЦО в процессе терапии асциминибом. Оба пациента были из группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+}; таким образом, частота потери ПЦО в этой группе составила 50 %. Ни у одного пациента не зафиксировано потери ранее достигнутых БМО и МО4.

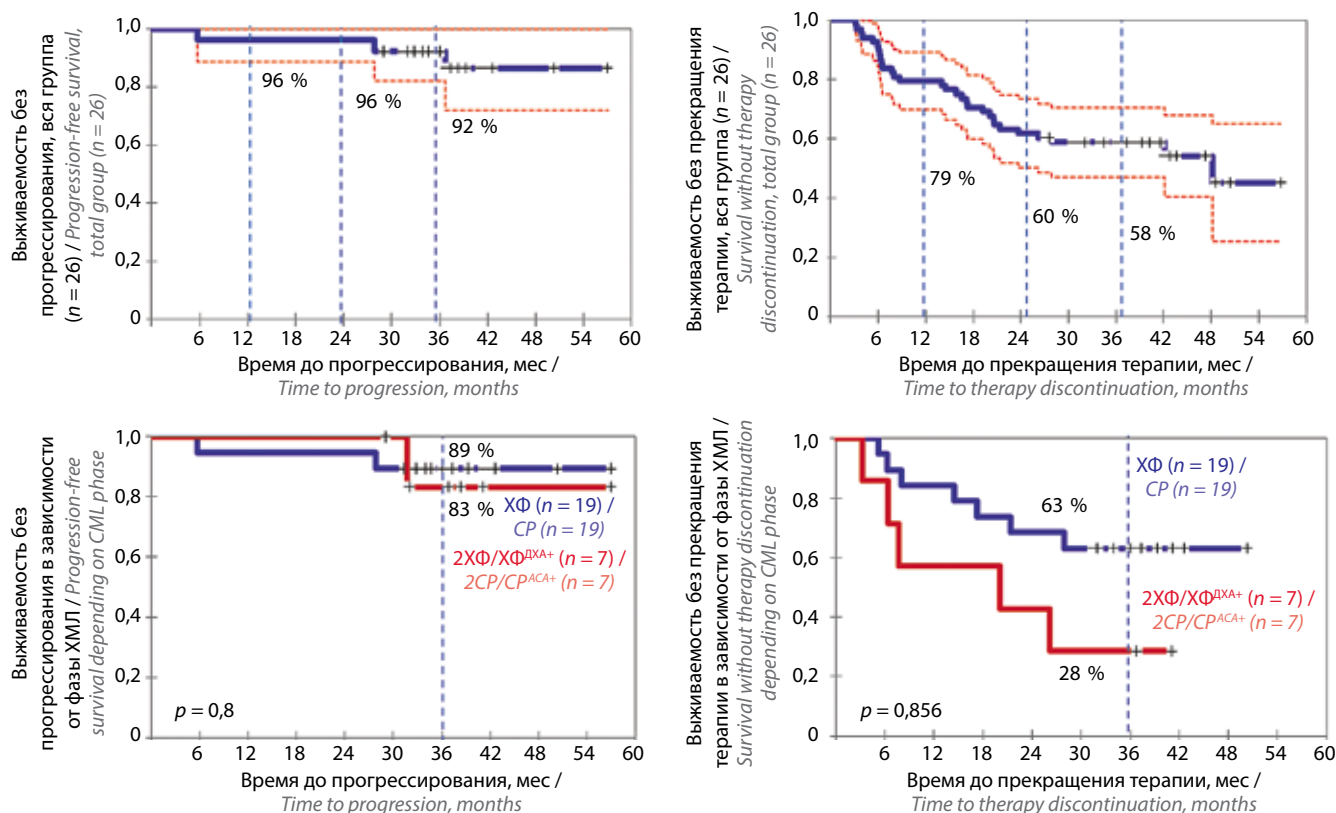


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования и выживаемость без прекращения терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I в программе MAP. Здесь и на рис. 2, 3: ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии
Fig. 1. Progression-free survival and survival without therapy discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program. Here and in Fig. 2, 3: CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities

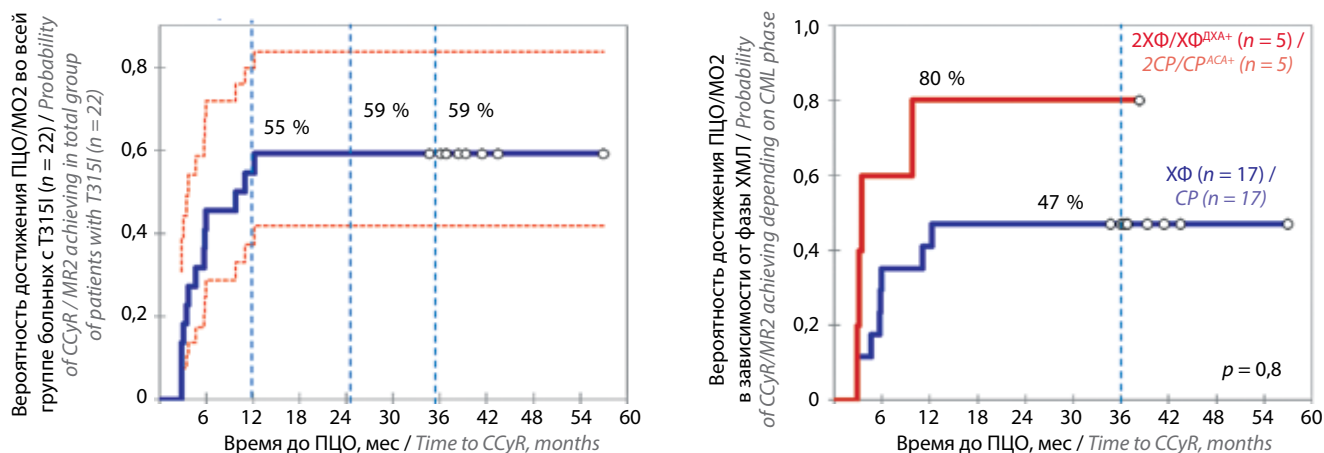


Рис. 2. Вероятность достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО)/молекулярного ответа МО2 у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией T315I в программе MAP
Fig. 2. Probability of achieving a complete cytogenetic response (CCyR)/molecular response MR2 in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program

Результаты терапии пациентов в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} представлены в табл. 3.

Факторы, влияющие на вероятность достижения БМО при терапии асцимидом, анализировались во всей группе пациентов с мутацией T315I (n = 24).

В анализ включены следующие факторы достижения БМО к 36-му месяцу терапии асцимидом:

число линий ИТК и продолжительность предшествующей терапии до асцимидом, терапия понатинибом в анамнезе, наилучший МО при предыдущей терапии ИТК и МО на момент начала терапии асцимидом.

По результатам однофакторного анализа значимыми факторами для достижения БМО были МО на момент

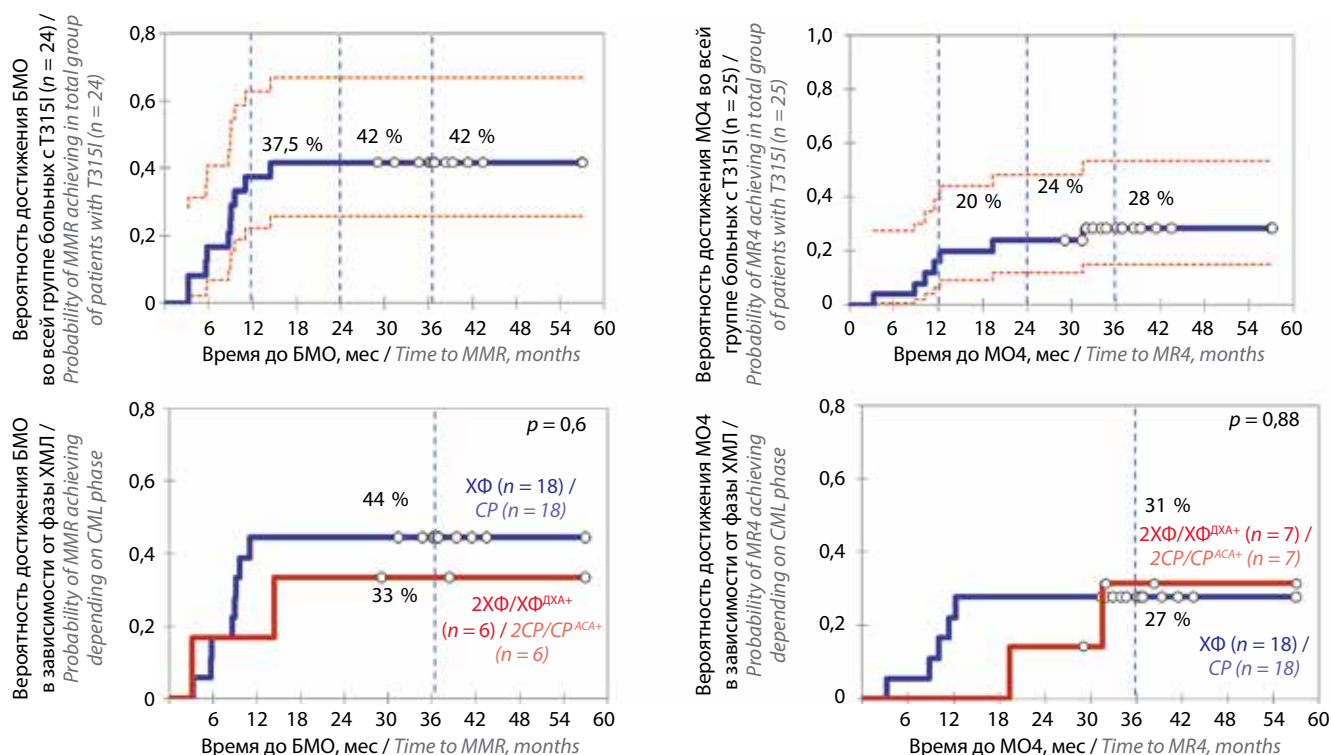


Рис. 3. Вероятность достижения большого (БМО) и глубокого (МО4) молекулярного ответа у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с мутацией Т315I в программе MAP

Fig. 3. Probability of achieving major (MMR) and deep (MR4) molecular response in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and T315I mutation in the MAP program

начала терапии асциманибom, наилучший МО при предыдущей терапии ИТК, а также использование понатиниба на предыдущих этапах лечения.

Из 24 пациентов, включенных в анализ достижения БМО, 50 % получали терапию понатинибом до включения в программу MAP. Вероятность достижения БМО к 3-му году терапии асциманибom у этих пациентов составила 8 %, в то время как у больных, не предлеченных понатинибом, — 75 % ($p = 0,014$) (рис. 4).

В группе пациентов с наилучшим МО при предыдущей терапии ≤ 1 % вероятность достижения БМО к 3-му году терапии была значимо выше: 78 % против 20 % у больных, никогда не достигавших уровня транскрипта BCR::ABL1 ≤ 1 % ($p = 0,036$). Также вероятность достижения БМО к 3-му году лечения была значимо выше у больных с уровнем транскрипта BCR::ABL1 ≤ 10 % на момент начала терапии асциманибom: 71 % против 29 % у пациентов с уровнем транскрипта BCR::ABL1 > 10 % ($p = 0,05$) (см. рис. 4).

В многофакторный анализ достижения БМО включены факторы, которые были значимы по результатам однофакторного анализа: наилучший МО до начала терапии асциманибom, МО на момент начала терапии асциманибom и предлеченность понатинибом в анамнезе (табл. 4).

По результатам многофакторного анализа независимым значимым фактором, влияющим на вероятность достижения БМО при терапии асциманибom,

была терапия понатинибом в анамнезе ($p = 0,02$; отношение рисков 12,08).

Обсуждение

Мы представили 3-летние результаты терапии асциманибom больных ХМЛ с мутацией Т315I в рамках программы MAP. На сегодняшний день единственной публикацией с данными длительного периода терапии асциманибom больных с мутацией Т315I является статья J. E. Cortes и соавт. [26]. В ней представлены 2-летние результаты терапии асциманибom в исследовании I фазы NTC02081378. Эти данные мы использовали для сопоставления с собственными результатами. Однако у J. E. Cortes и соавт. описаны результаты лечения пациентов в ХФ, не имеющих ДХА и других признаков ФА. Таким образом, информация об эффективности асциманиба у пациентов с мутацией Т315I и ДХА отсутствует.

Недавно Всемирной организацией здравоохранения ФА была исключена из классификации ХМЛ, а такой критерий, как появление ДХА, отнесен к ХФ с высоким риском прогрессирования заболевания. В то же время по критериям ELN сохраняется классификация ХМЛ, по-прежнему включающая 3 стадии заболевания: ХФ, ФА и БК [29].

Обоснованием Всемирной организации здравоохранения является то, что прогноз для больных в ФА значительно улучшился благодаря терапии ИТК.

Таблица 3. Результаты терапии асциминибом больных хроническим миелолейкозом в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}
 Table 3. Results of asciminib therapy in patients with chronic myeloid leukemia from 2CP/CP^{ACA+} group

Номер пациента Patient number	ДХА ACA	Мутации BCR::ABL1 перед началом терапии асциминибом BCR::ABL1 mutations before asciminib therapy	Лучший ответ на терапию асциминибом Best response to asciminib therapy	Потеря достигнутого наилучшего ответа Loss of achieved best response	Прекратили терапию асциминибом Discontinued asciminib therapy	Терапия после МАР Post-MAP therapy	Текущий статус Current status
1	–7, del 7p, del 16q	T315I	ПЦО CCyR	Да Yes	Да Yes	Комбинированное лечение: асциминиб + бозутиниб Combination therapy: asciminib + bosutinib	Умер Died
2	+8, +Y	T315I	ПГО CHR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive
3	der22	T315I	ПЦО CCyR	Да Yes	Да Yes	Комбинированное лечение: асциминиб + дазатиниб Combination therapy: asciminib + dasatinib	Жив Alive
4	der22	T315I	МО4 MR4	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
5	+8	F317L + T315I	БМО MMR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive
6	+8	S348L + T315I	МО4 MR4	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
7	–	V299L + T315I	ПЦО CCyR	Нет No	Да Yes	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Жив Alive

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ПГО – полный гематологический ответ; МО – молекулярный ответ; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
 Note. CP – chronic phase; ACA – additional chromosomal abnormalities; CCyR – complete cytogenetic response; CHR – complete hematological response; MR – molecular response; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

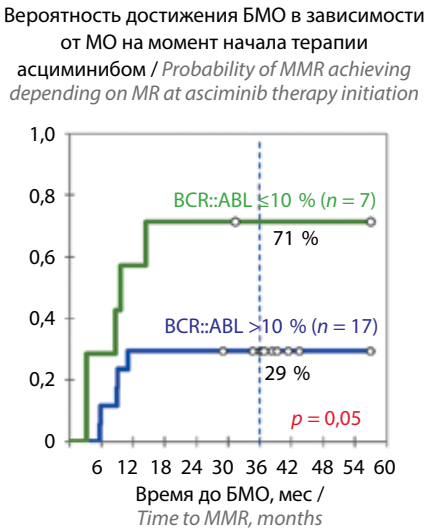
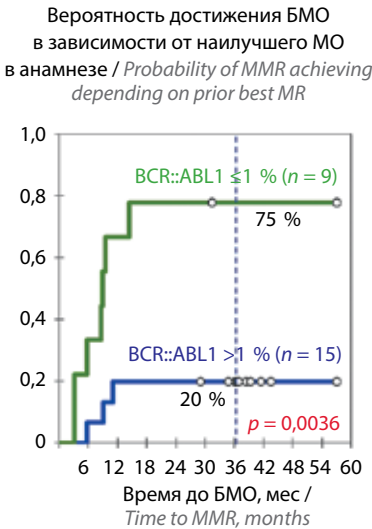
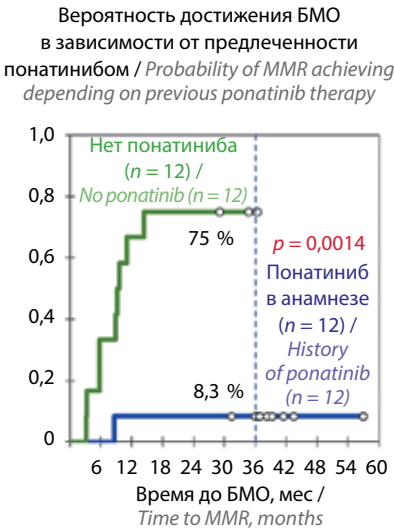


Рис. 4. Факторы достижения большого молекулярного ответа (БМО) при терапии асциминибом у больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I (вся группа (n = 24))
 Fig. 4. Factors for achieving major molecular response (MMR) during asciminib therapy in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation (total group (n = 24))

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа вероятности достижения большого молекулярного ответа при терапии асциминибом
Table 4. Multivariate analysis of the probability of achieving a major molecular response with asciminib therapy

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Молекулярный ответ на момент начала терапии асциминибом BCR::ABL1 <10 % против ≥10 % Molecular response at asciminib therapy initiation – BCR::ABL1 <10 % vs ≥10 %	0,85	0,84	0,12–5,62
Наилучший молекулярный ответ в анамнезе до терапии асциминибом BCR::ABL1 <1 % против ≥1 % Best molecular response before asciminib therapy – BCR::ABL1 <1 % vs ≥1 %	0,09	5,08	0,76–33,94
Терапия понатинибом в анамнезе History of ponatinib therapy	0,02	12,08	1,45–100,66

Тем не менее исключение ФА остается предметом дискуссии, поскольку ее наличие может повлиять на выбор ИТК и его дозы. Это послужило, с одной стороны, обоснованием для включения больных в программу MAP, а с другой – подчеркивает важность отдельной оценки результатов терапии больных с ДХА и сопоставления с результатами в ХФ [29].

По данным J.E. Cortes и соавт., вероятность достижения ПЦО (уровень BCR::ABL1 <1 %) при лечении асциминибом больных ХФ ХМЛ с мутацией T315I в исследовании I фазы к 24-й неделе (6 мес) терапии составила 46 %, к 48-й (12 мес) и 96-й (24 мес) неделям – 54 и 62,2 % соответственно [26]. В нашем исследовании у больных в ХФ (*n* = 19) вероятность достижения ПЦО к 6 мес терапии асциминибом составила 20 %, к 12 мес – 42 %, к 24 мес – 47 %, при этом все пациенты достигли ПЦО уже к 13-му месяцу.

Вероятность достижения БМО, по данным J.E. Cortes и соавт., к 24-й неделе (6 мес) терапии составила 42,2 %, к 48-й (12 мес) и 96-й (24 мес) неделям – 44,4 и 48,9 % соответственно [26]. В нашем исследовании у больных в ХФ вероятность достижения БМО к 6 мес терапии асциминибом составила 17 %, к 12 мес – 44 %, после года терапии ни один пациент не достигал БМО.

Таким образом, вероятность достижения ПЦО и БМО сопоставима в 2 исследованиях, однако скорость достижения ответов разная: в исследовании NTC02081378 большинство больных достигли ответов в течение первых 6 мес лечения, в то время как в российской программе MAP большинство ответов достигались к году лечения.

По результатам J.E. Cortes и соавт., некоторые пациенты достигали БМО на более поздних сроках наблюдения (на 2-м году терапии), в то время как в нашей группе после года терапии не отмечено увеличения вероятности достижения БМО.

Статистически значимых различий в частоте достижения ПЦО и БМО у больных групп ХФ и 2ХФ/ХФ^{ДХА+} по нашим данным не выявлено. Однако при оценке стабильности достигнутых ранее ответов стоит отметить, что

ПЦО потеряли впоследствии 50 % больных, достигших этого ответа в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В группе ХФ никто из пациентов не потерял достигнутых ранее ответов.

По результатам многофакторного анализа в нашем исследовании независимым фактором, значимо снижающим вероятность достижения БМО в процессе лечения асциминибом, оказалась терапия понатинибом в анамнезе. К 2-му году наблюдения в MAP 75 % больных, не получавших ранее понатиниб, достигли БМО, а в группе пациентов, предлеченных понатинибом, только 1 (8 %) больной из 12 достиг БМО.

По результатам J.E. Cortes и соавт., у пациентов без терапии понатинибом в анамнезе вероятность достижения БМО была выше уже к 6 мес лечения асциминибом: 58 % против 30,8 % в группе пациентов, получавших ранее лечение понатинибом. Это преимущество увеличивается на более поздних сроках наблюдения: 58 % против 34,6 % в контрольной точке 48 нед (12 мес) и 68,4 % против 34,6 % в контрольной точке 96 нед (24 мес) терапии [26].

Таким образом, результаты 2 исследований говорят о преимуществе назначения асциминива больным ХМЛ в ХФ в случае развития резистентности, обусловленной появлением мутации T315I.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были сопоставимы у больных в ХФ как по результатам нашего исследования, так и по данным J.E. Cortes и соавт. и значимо не различались у пациентов группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+}. В то же время выживаемость без прекращения терапии в российской программе MAP составляла только 58 % (у J.E. Cortes и соавт. – 87 %), а при отдельном анализе в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+} – 28 %. Эта разница может быть обусловлена тем, что 25 % больных (40 % в группе 2ХФ/ХФ^{ДХА+}) были направлены на алло-ТГСК по достижении ПЦО или БМО при терапии асциминибом.

Также 45 % больных группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} прекратили лечение в течение 1-го года терапии, 18 % из них – в течение первых 6 мес, а основной причиной прекращения лечения (75 %) была резистентность. Таким образом, многие пациенты при отсутствии

оптимального ответа (недостижение или потеря ПЦО/МО2) довольно быстро выводились из программы МАР и направлялись на другое лечение. Только 3 больных с неудачей терапии продолжают лечение асциминибом на сроках 26–36 мес по решению врача в связи с отсутствием альтернативных методов. Однако эти пациенты сохраняют гематологический ответ и относительно хорошее качество жизни.

Такие терапевтические подходы применялись у пациентов с мутацией T315I в МАР в значительной степени из-за непонимания возможностей достижения ответов (ПЦО и БМО) и их стабильности на более поздних сроках терапии асциминибом. До сих пор вопрос длительности терапии асциминибом у больных с отсутствием ПЦО остается предметом дискуссии. Возможность достижения ПЦО и даже БМО на 2-м году терапии асциминибом показана в исследовании NTC02081378, однако только для ХФ ХМЛ [26].

С другой стороны, для пациентов с мутацией T315I и неудачей терапии асциминибом дальнейшие терапевтические опции крайне ограничены, а какие-либо рекомендации для таких больных не разработаны. В нашем исследовании большинству исключенных из МАР больных выполнена алло-ТГСК (58 %), альтернативой было экспериментальное лечение, включая комбинацию асциминиба с ИТК 2-го поколения и участие в клинических исследованиях нового ИТК (олверембатиниб) [30].

Еще одним аспектом дальнейшего исследования являются частота приобретения новых мутаций

в процессе терапии асциминибом и их влияние на эффективность лечения. В исследовании J.E. Cortes и соавт. у 6 из 48 пациентов выявлены дополнительные мутации в ходе терапии асциминибом (M244V, M351T, F359I, A337T и F359V). Пять из них завершили терапию ввиду резистентности, 1 больной с мутацией M244V достиг ПЦО/МО2 и продолжает лечение [26]. В нашем исследовании ни у одного из 9 пациентов без оптимального ответа, которым была выполнена оценка мутационного статуса в процессе лечения асциминибом, дополнительные мутации не выявлялись.

Заключение

Таким образом, многие вопросы нуждаются в дальнейшем изучении. Как долго должен оставаться на лечении асциминибом больной ХМЛ с мутацией T315I при резистентности к этому препарату? Будет ли преимуществом для больного оставаться на лечении без оптимального ответа, но при отсутствии токсичности?

В нашем исследовании результаты терапии пациентов изначально неблагоприятной группы 2ХФ/ХФ^{ДХА+} оказались сопоставимы с результатами больных в ХФ как по показателям выживаемости, так и по вероятности достижения ответов. Однако с учетом небольшого числа пациентов в нашей когорте вопрос эффективности лечения асциминибом больных ХМЛ T315I⁺ с ДХА и прогрессированием в анамнезе также нуждается в исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
2. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
3. Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(4):472–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
Shukhov O.V., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(4):472–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
4. Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR::ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):13–21. Chelysheva E.Y., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. *BCR-ABL* kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):13–21. (In Russ.).
5. Soverini S., Branford S., Nicolini F.E. et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011
6. Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н. и др. Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Онкогематология* 2024;19(3):45–60. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60
Kustova D.V., Motyko E.V., Kirienko A.N. et al. Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):45–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60
7. Eiring A.M., Deininger M.W. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* 2014;15(9):461. DOI: 10.1186/s13059-014-0461-8
8. Mian A.A., Schüll M., Zhao Z. et al. The gatekeeper mutation T315I confers resistance against small molecules by increasing or restoring the ABL-kinase activity accompanied by aberrant transphosphorylation of endogenous BCR, even in loss-of-function mutants of BCR/ABL. *Leukemia* 2009;23(9):1614–21. DOI: 10.1038/leu.2009.69
9. Nicolini F.E., Ibrahim A.R., Soverini S. et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica* 2013;98(10):1510–6. DOI: 10.3324/haematol.2012.080234
10. Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Shukhov O.A. et al. Clinical features and outcomes of patients chronic myeloid leukemia with

- T315I mutation. *Cell Ther Transplant* 2017;6(2):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35
11. Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I. *Онкогематология* 2024;19(4): 93–107. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107
 - Turkina A.G., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):93–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107
 12. Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Моисеев И.С. и др. Роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с мутацией T315I ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ. *Вестник гематологии* 2017;13(2):46. Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Moiseev I.S. et al. Role of allo-HSCT in the treatment of CML patients with T315I mutation in the TKI era. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2017;13(2):46. (In Russ.).
 13. Haddad F.G., Sasaki K., Bidikian A. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. *Am J Hematol* 2023;98(10):1619–26. DOI: 10.1002/ajh.27037
 14. O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X. et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16(5):401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028
 15. Kantarjian H.M., Jabbour E., Deininger M. et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia [published correction appears in *Am J Hematol* 2023;98(6):991]. *Am J Hematol* 2022;97(11):1419–26. DOI: 10.1002/ajh.26686
 16. Cortes J.E., Kim D.W., Pinilla-Ibarz J. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132(4):393–404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086
 17. Cortes J., Apperley J., Lomaia E. et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138(21):2042–50. DOI: 10.1182/blood.2021012082
 18. Deininger M., Apperley J., Arthur C.K. et al. Ponatinib (PON) in patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) and the T315I mutation (mut): 4-year results from OPTIC. *J Clin Oncol* 2024;42(16):6501. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6501
 19. Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W. et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733–7. DOI: 10.1038/nature21702
 20. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* 2020;98:106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458
 21. Hughes T.P., Mauro M.J., Cortes J.E. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328
 22. Cortes J.E., Hughes T.P., Mauro M.J. et al. Asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, provides durable molecular response in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) harboring the T315I mutation: primary efficacy and safety results from a phase 1 trial. *Blood* 2020;136(Suppl 1):47–50. DOI: 10.1182/blood-2020-139677
 23. Novartis Pharmaceuticals Corporation. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation [NDA 215358] SCSEMBLIX (asciminib). 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215358Orig1s000,Orig2s000MultidisciplineR.pdf (accessed 29.04.2024)
 24. Combes F.P., Li Y.F., Hoch M. et al. Exposure-efficacy analysis of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):1040–50. DOI: 10.1002/cpt.2699
 25. Réa D., Mauro M.J., Boquimpani C. et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031–41. DOI: 10.1182/blood.2020009984
 26. Cortes J.E., Sasaki K., Kim D.W. et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024;38(7):1522–33. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8
 27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 Ministry of Health of Russia. Chronic myeloid leukemia. Clinical recommendations. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (In Russ.).
 28. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа МАП (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология* 2023;16(1):54–68. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
 - Turkina A.G., Kuzmina E.A., Lomaia E.G. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia patients without therapeutic alternatives: results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) trial in Russia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(1):54–68. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
 29. Emiliano E.G., Santos G.E.A.A., Miranda E. et al. Impact of the 2022 WHO Classification on Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2024;144:3157.
 30. Jiang Q., Li Z., Qin Y. et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):113. DOI: 10.1186/s13045-022-01334-z

Вклад авторов

А.Н. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова: разработка дизайна исследования, предоставление данных для анализа, редактирование текста статьи;
О.А. Шулов: статистический анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Е.Ю. Чельшева: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Ю.Ю. Власова, А.Б. Судариков: предоставление данных для анализа, редактирование текста статьи;
Е.А. Кузьмина: сбор данных для анализа, редактирование текста статьи;
О.В. Кулемина, И.С. Немченко, А.В. Быкова: предоставление данных для анализа;
А.В. Кохно: редактирование текста статьи;
А.Г. Туркина: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Petrova: review of publications on the article topic, data collection for analysis, data analysis, article writing;
 E.G. Lomaia, E.V. Morozova: design development, providing data for analysis, article editing;
 O.A. Shukhov: statistical analysis, article editing;
 E.Yu. Chelysheva: data analysis, article editing;
 Yu.Yu. Vlasova, A.B. Sudarikov: providing data for analysis, article editing;
 E.A. Kuzmina: data collection for analysis, article editing;
 O.V. Kulemina, I.S. Nemchenko, A.V. Bykova: providing data for analysis;
 A.V. Kokhno: article editing;
 A.G. Turkina: design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.H. Петрова / A.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>
 E.G. Ломаиа / E.G. Lomaia: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>
 E.B. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
 O.A. Шухов / O.A. Shukhov: <https://orcid.org/0000-0001-5393-0816>
 E.Ю. Челышева / E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>
 Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>
 E.A. Кузьмина / E.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>
 O.B. Кулемина / O.V. Kulemina: <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>
 И.С. Немченко / I.S. Nemchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>
 A.B. Быкова / A.V. Bykova: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>
 A.B. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>
 A.B. Кохно / A.V. Kokhno: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>
 A.G. Туркина / A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Конфликт интересов

A.H. Петрова, E.G. Ломаиа, E.Ю. Челышева: чтение лекций для Novartis и R Pharm.
 E.B. Морозова, Ю.Ю. Власова: доклады для Novartis, Pfizer; проезд, проживание, расходы от Novartis, Pfizer.
 O.A. Шухов: чтение лекций для Novartis.
 O.B. Кулемина: доклады для Novartis.
 A.B. Кохно: чтение лекций для Swiss Pharma.
 A.G. Туркина: чтение лекций для Novartis, R Pharm и Pfizer.
 Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

A.N. Petrova, E.G. Lomaia, E.Yu. Chelysheva: lecturing for Novartis and R Pharm.
 E.V. Morozova, Yu.Yu. Vlasova: presentations for Novartis, Pfizer; travel, accommodation, expenses from Novartis, Pfizer.
 O.A. Shukhov: lecturing for Novartis.
 O.V. Kulemina: presentations for Novartis.
 A.V. Kokhno: lecturing for Swiss Pharma.
 A.G. Turkina: lecturing for Novartis, R Pharm, and Pfizer.
 The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Пациенты обеспечены асциминибом в рамках программы MAP за счет средств Novartis. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. Patients are provided with asciminib under the MAP program at the expense of Novartis. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Программа MAP одобрена локальными этическими комитетами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 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 MAP program was approved by the local ethics committees of the National Medical Research Centre for Hematology, Ministry of Health of Russia; the V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; and the 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/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>



Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, И.Н. Серебрякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), протекающий с эозинофилией ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$) в периферической крови, встречается крайне редко и составляет менее 1 % всех случаев ОЛЛ. Характерной особенностью ОЛЛ с эозинофилией является отсутствие бластных клеток в периферической крови, что может затруднить диагностику ОЛЛ.

В статье представлен клинический случай ОЛЛ с эозинофилией у пациента 2 лет. Ввиду большого разнообразия этиологических факторов эозинофилии, которые включают аллергические, инфекционные, иммунные агенты, и высокого риска развития тяжелых поражений внутренних органов врачам следует проводить достаточно широкую дифференциальную диагностику с обязательным включением в диагностический ряд злокачественных новообразований. Точное определение природы эозинофилии позволяет установить правильный диагноз и провести этиотропное лечение.

Ключевые слова: эозинофилия, гиперэозинофильный синдром, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Серебрякова И.Н. Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения. Онкогематология 2025;20(2):67–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>

Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia: diagnostic and treatment features

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, I.N. Serebryakova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) manifested by eosinophilia ($>1.5 \times 10^9/\text{L}$) in peripheral blood is extremely rare, less than 1 % of all ALL cases. A characteristic feature of patients with ALL and eosinophilia is the absence of blasts in the peripheral blood, which can make early diagnosis of ALL difficult.

The article describes the clinical case of 2-year-old patient with ALL and eosinophilia. Due to the wide variety of etiologic factors of eosinophilia, which include allergic, infectious, immune agents, and a high risk of developing severe lesions of internal organs, physicians should conduct a broad differential diagnosis with the mandatory inclusion of malignant neoplasms in the diagnostic series. Precise determination of the etiology of eosinophilia allows the correct diagnosis and etiotropic treatment.

Keywords: eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Serebryakova I.N. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia: diagnostic and treatment features. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(2):67–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>

Введение

В 1968 г. Харди и Андерсон ввели термин «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС), описывающий группу состояний, характеризующихся стойкой, выраженной эозинофилией с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [1, 2]. Этиология

эозинофилий многообразна и включает аллергические, аутоиммунные, миелопролиферативные заболевания, паразитарные и непаразитарные инфекции, злокачественные новообразования (табл. 1) [2, 3]. В редких случаях, когда исключены все наиболее вероятные причины, ГЭС считается идиопатическим. В 1975 г.

установлены эмпирические диагностические критерии идиопатического ГЭС, которые включены в критерии классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2016 г. Достаточно редко ГЭС сопутствует опухолевым заболеваниям системы крови. Нозологическая форма «миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*» включает состояния, удовлетворяющие следующим критериям:

- установленный диагноз миелоидного/лимфоидного заболевания системы крови;
- обнаружение перестроек *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*;
- абсолютное количество эозинофилов (АКЭ) в периферической крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 6 мес;
- дисфункция или повреждение органа(-ов);
- отсутствие идентифицируемых причин для эозинофилии в периферической крови [1, 3].

Степени тяжести эозинофилии включают легкую (АКЭ от верхней границы нормы до $1,5 \times 10^9/\text{л}$), умеренную (АКЭ $1,5\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (АКЭ $>5 \times 10^9/\text{л}$) [4].

В 2011 г. рабочая группа по изучению эозинофильных заболеваний предложила новую терминологию для гиперэозинофилий (ГЭ): выделены такие варианты, как наследственная (семейная) ГЭ (ГЭ_н), ассоциированная с мутацией гена *СМТМ3*; ГЭ неопределенного значения (ГЭ_{нз}); первичная (клональная/неопластическая) ГЭ (ГЭ_п); вторичная (реактивная) ГЭ (ГЭ_в). Термин ГЭ_{нз} был введен вместо идиопатического ГЭС. Любая ГЭ (не только идиопатическая), связанная с морфофункциональными изменениями органов, обозначается как ГЭС, а определенные варианты включают индексы (например, ГЭ_н, ГЭ_{нз}, ГЭ_п, ГЭ_в) [1, 5].

Распространенность и частота встречаемости ГЭ неизвестны; отмечено, что это крайне редкое заболевание у детей и в основном диагностируется во взрослом

Таблица 1. Этиология заболеваний, сопровождающихся эозинофилией

Table 1. Etiology of diseases accompanied by eosinophilia

Причины эозинофилии Causes of eosinophilia	Заболевания Diseases
Аллергические и/или атопические Allergic and/or atopic	Аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, астма, лекарственные реакции (например, на антибиотики или нестероидные противовоспалительные препараты), эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией Allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria, asthma, drug reactions (eg, to antibiotics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs), episodic angioedema with eosinophilia
Инфекционные непаразитарные Infectious non-parasitic	Бруцеллез, аспергиллез, инфекционный лимфоцитоз, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, скарлатина Brucellosis, aspergillosis, infectious lymphocytosis, infectious mononucleosis, tuberculosis, scarlet fever
Паразитарные инфекции Parasitic infections	Аскаридоз, клонорхоз, цистицеркоз, эхинококкоз, фасциолез, филяриатоз (филяриоз), парagonимоз, шистосомоз, стронгилоидоз, токсокароз, трихинеллез, трихоцефалез Ascariasis, clonorchiasis, cysticercosis, echinococcosis, fascioliasis, filariasis, paragonimiasis, schistosomiasis, strongyloidiasis, toxocarosis, trichinosis, trichuriasis
Соединительнотканые, васкулитные или гранулематозные заболевания Connective tissue, vasculitic or granulomatous diseases	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный идиопатический фасцит, эозинофильный синовит, воспалительные заболевания кишечника, синдром Дресслера, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шегрена, системная красная волчанка Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic idiopathic fasciitis, eosinophilic synovitis, inflammatory bowel disease, Dressler syndrome, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus
Миело-/лимфопролиферативные заболевания Myelo-/lymphoproliferative disorders	Острый/хронический эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, гиперэозинофильный синдром Acute/chronic eosinophilic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, hypereosinophilic syndrome
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	Карциномы и саркомы легкого, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки или яичников Carcinomas and sarcomas of the lung, pancreas, colon, cervix or ovaries
Первичные иммунодефициты Primary immunodeficiency	Синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Оменна Hyperimmunoglobulinemia E syndrome, Omenn syndrome

возрасте (20–50 лет) с соотношением мужчины:женщины 9:1 [1, 6].

Клинические проявления ГЭ во многом определяются морфофункциональными особенностями эозинофилов. Они обладают цитоплазматическими гранулами, содержащими цитотоксические белки, которые, высвобождаясь, могут непосредственно вызывать повреждения тканей. Основная функция эозинофилов — участие в реакциях, направленных на элиминацию экзогенных антигенов. Большинство эозинофилов находятся в поверхностных слоях слизистых оболочек, контактирующих с окружающей средой. Эозинофилия может протекать бессимптомно или приводить к широкому спектру патологических состояний [7, 8]. Во время наблюдения за пациентами с ГЭ кожные высыпания (зудящие пятнисто-папулезные элементы) были наиболее частым клиническим проявлением и встречались в 69 % случаев, реже отмечались легочные (44 %) и желудочно-кишечные (38 %) проявления. Поражение сердца, не связанное с гипертензией, атеросклерозом или ревматическими заболеваниями, наблюдается в 50–75 % случаев при эозинофилии и может проявляться рестриктивной кардиомиопатией, поражением клапанов и/или сердечной недостаточностью. Прогрессирующая сердечная недостаточность является типичным примером повреждения, опосредованного эозинофилами, и в ее основе лежит многоступенчатый патофизиологический процесс, заключающийся в инфильтрации сердца эозинофилами и их токсичными медиаторами [2, 9]. Повреждение эндокарда приводит к повышению тромбообразования и увеличению риска эмболии. На поздней стадии сердечной недостаточности фиброзное утолщение эндокарда может привести к рестриктивной кардиомиопатии. Клапанная недостаточность возникает в результате мурального эндокардиального тромбоза и фиброза створок митрального или трехстворчатого клапана [1, 9]. Свойственное этому заболеванию гиперкоагуляционное состояние повышает риск тромбоэмболических осложнений.

Весьма гетерогенные клинические проявления, свойственные эозинофилии, вносят дополнительный вклад в объективные трудности диагностики опухолевых заболеваний системы крови, протекающих с эозинофилией. К тому же в мировой литературе описан лишь 61 случай ОЛЛ с эозинофилией у детей [10].

Клинический случай

Родители **пациента** 2 лет в апреле 2023 г. обратились в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры до фебрильных значений, однократную рвоту и жидкий стул. Пациент был осмотрен педиатром, назначены парацетамол, регидрон (декстроза, калия хлорид, натрия хлорид, натрия цитрат), смектит диоктаэдрический. За 4 дня состояние ребенка не улучшилось, пациент направлен в детскую республиканскую больницу. На момент госпитализации в общем анализе крови (ОАК) отмечались лейкоцитоз до $79,49 \times 10^9/\text{л}$,

анемия II степени (уровень гемоглобина 88 г/л), тромбоцитопения II степени (уровень тромбоцитов $58 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Были исключены наиболее вероятные паразитарные причины эозинофилии (уровень иммуноглобулина (Ig) G крови к *Ascaris lumbricoides* составлял $0,1 \text{ Ед/мл}$; IgG к *Toxocara canis* — $0,2 \text{ Ед/мл}$; IgG к *Giardia lamblia* — $0,58 \text{ Ед/мл}$; референсные значения $0–1 \text{ Ед/мл}$). В биохимическом анализе крови показатели в пределах нормальных значений, кроме уровней лактатдегидрогеназы ($1565,84 \text{ Ед/л}$) и C-реактивного белка ($79,46 \text{ мг/л}$).

Больному выполнена компьютерная томография головного мозга, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, малого таза, дополненная трехфазным внутривенным контрастированием (артериальная, венозная, паренхиматозная): выявлены признаки гипостатических изменений на уровне базальных отделов нижних долей легких (зоны матового стекла) с очаговыми изменениями в этих долях, утолщение междолевой плевры справа с признаками дисковидного ателектаза на уровне S3; выпота в плевральных полостях, полости перикарда не выявлено; печень не увеличена, денситометрические показатели паренхимы печени не изменены, архитектура сосудов печени не нарушена; селезенка не увеличена.

С учетом лейкоцитоза, эозинофилии, анемии и тромбоцитопении с подозрением на опухолевое заболевание системы крови ребенок был госпитализирован в НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При поступлении (май 2023 г.) состояние больного тяжелое, обусловлено выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью II степени, отеком и анемическим синдромами. Температура тела нормальная. В ходе осмотра периферические лимфатические узлы (шейные, подмышечные, паховые) до $1,5 \text{ см}$ в диаметре, безболезненные, подвижные; гепатоспленомегалия ($+1,5 \text{ см}$ из-под реберной дуги), тахикардия до 130 ударов в минуту, тахипноэ до 30 дыхательных движений в минуту, снижение проведения дыхания в проекции нижних долей легких, влажные мелкопузырчатые хрипы. Физиологические отправления в норме.

В ОАК с лейкоцитарной формулой отмечались анемия IV степени (уровень гемоглобина 55 г/л), тромбоцитопения средней степени тяжести ($61 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($47 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия (АКЭ $18 \times 10^9/\text{л}$ (38,6 %)); абсолютное количество нейтрофилов составляло $17,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — $9,9 \times 10^9/\text{л}$, уровень бластных клеток 1 %.

Выполнено цитологическое исследование костного мозга пациента: костный мозг клеточный, полиморфный. Количество бластных клеток составило 5,1 %, повышено количество лимфоцитов (30,2 %), часть со слаженной структурой хроматина. Гранулоцитарный росток расширен (70,0 %), преобладали зрелые формы (64,4 %). Резко выражена эозинофильная реакция (40,8 %). Эритроидный росток сохранен (13,8 %). Мегакариоциты не найдены (рис. 1).

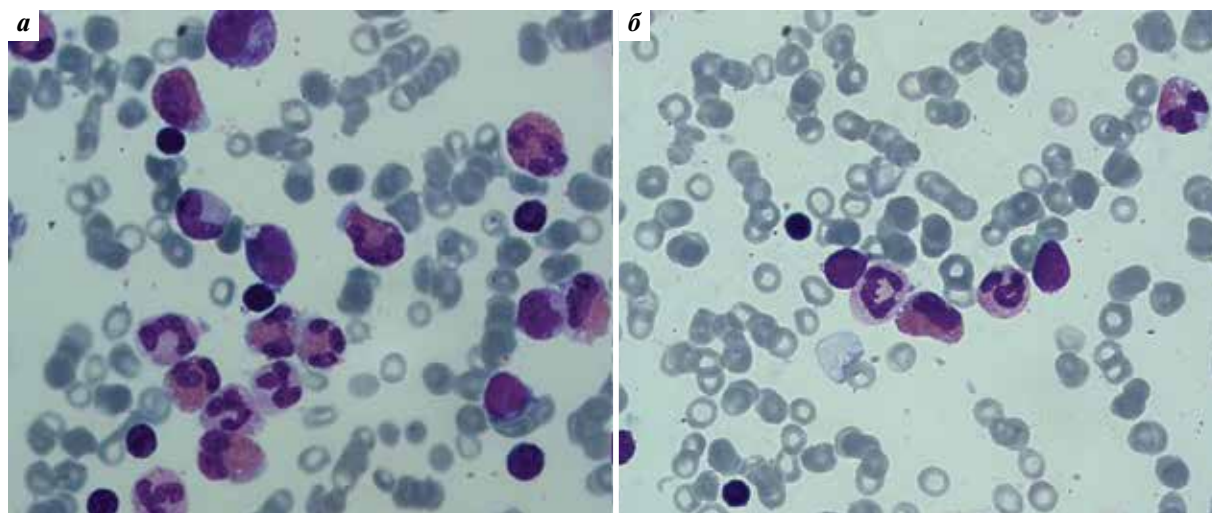


Рис. 1. Цитологический препарат костного мозга больного острым лимфобластным лейкозом с эозинофилией (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$): а – определяются единичные лимфобласты, эозинофильные миелоциты и метамиелоциты, а также палочко- и сегментоядерные эозинофилы; б – единичные лимфобласты типа L2, а также клетки эозинофильного ряда

Fig. 1. Bone marrow cytology of patient with acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. Romanovsky–Giemsa staining, $\times 1000$: a – single lymphoblasts, eosinophilic myelocytes and metamyelocytes, as well as band and segmented eosinophils are determined; б – single L2 lymphoblasts, and eosinophilic cells are determined

На основании результатов иммунофенотипирования костного мозга (В-клеточные маркеры: CD19 – 100 %, CD22 – 100 %, iCD79a (цитоплазматический) – 80 %; миелоидные маркеры: CD33 – 22 %; маркеры клеток-предшественниц: CD34 – 15 %, CD117 – 0 %; другие маркеры: CD10 – 100 %, CD38 – 53 %, CD58 – 100 %) установлен диагноз: ОЛЛ, вариант В-II с коэкспрессией CD33.

При исследовании костного мозга пациента методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) стратифицирующих транслокаций для ОЛЛ не обнаружено, молекулярно-биологические исследования для исключения ГЭС не проводились.

По результатам эхокардиографии у пациента отмечались признаки гипертрофии левого желудочка с преимущественным утолщением нижней, заднебоковой его стенок без обструкции выносящего тракта в покое. Полости сердца не расширены. Отмечены легочная гипертензия, признаки повышения центрального венозного давления, недостаточность трикуспидального, митрального клапанов II–III степеней, недостаточность клапана легочной артерии II–III степеней. Электрокардиограмма без особенностей.

Начата полихимиотерапия по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день терапии преднизолоном $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в ОАК количество лейкоцитов $25,4 \times 10^9/\text{л}$, АКЭ со снижением $9,3 \times 10^9/\text{л}$ (36,6 %), абсолютное количество нейтрофилов $8,2 \times 10^9/\text{л}$ (32 %), лимфоцитов – $7 \times 10^9/\text{л}$, (27,9 %), бластные клетки не обнаружены.

На 15-й день терапии в миелограмме уровень бластных клеток у пациента составлял 1 %, сохранялась выраженная эозинофильная реакция (11,8 %). При оценке уровня минимальной остаточной (определяемой) болезни методом проточной цитометрии популяция бластных клеток с инициальным aberrантным иммунофенотипом составляла

0,338 %. В ОАК количество лейкоцитов со снижением $11 \times 10^9/\text{л}$, отмечено уменьшение АКЭ до $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (7,3 %), абсолютное количество нейтрофилов $2,9 \times 10^9/\text{л}$ (26,4 %), лимфоцитов – $7 \times 10^9/\text{л}$ (63,9 %).

Больной продолжил получать лечение в соответствии с терапевтическим протоколом, и при контрольном обследовании на 33-й день в миелограмме уровень бластных клеток составлял 4,4 %, минимальной остаточной болезни – 1,18 %. В ОАК уровень лейкоцитов составил $1,8 \times 10^9/\text{л}$, АКЭ – $0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $0,16 \times 10^9/\text{л}$ (8,6 %), лимфоцитов – $1,57 \times 10^9/\text{л}$ (86,6 %). Дальнейшее лечение позволило получить полную (отрицательный статус минимальной остаточной болезни) ремиссию перед началом фазы консолидации протокола ALL IC-BFM 2009.

При контрольном обследовании сердечной функции по данным электрокардиографии отмечен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 127–130 в минуту; отклонение электрической оси сердца вправо; PQ 110 мс; QRS 70 мс; QT 300 мс; QTc 385 мс. По результатам эхокардиографии отмечены умеренное расширение левого предсердия, митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация I степени, локальная и глобальная сократимость левого желудочка не нарушены, легочной гипертензии нет, признаки гипертрофии левого желудочка.

Проведение программного химиотерапевтического лечения пациента осложнилось тромботическим эпизодом. По данным ультразвукового исследования в левой верхней яремной вене обнаружен флотирующий тромб размерами $1,4 \times 1,0 \times 6,8 \text{ мм}$, в правой верхней яремной вене возле места ранее стоявшего центрального венозного катетера по латеральной стенке визуализировалось пристеночное тромботическое наложение размерами

1,9 × 2,3 мм (пациент получал антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в течение 2 мес с положительным эффектом по данным ультразвукового исследования сосудов: верхние яремные вены проходимы, просвет сосудов нормальный — до 1,1 см справа, до 0,8 см слева).

Во время проведения программной полихимиотерапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 после 3-го введения метотрексата 2000 мг/м²/сут (Protocol mM) у ребенка развились бактериально-грибковый сепсис, септический шок, приведшие к полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность III степени, двусторонняя пневмония, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, бактериальный эндокардит, сердечно-сосудистая недостаточность, острое почечное повреждение) и летальному исходу.

Обсуждение

По данным литературы, в педиатрической когорте пациентов случаи В-линейного ОЛЛ с эозинофилией встречаются редко. Полихимиотерапия по стандартным протоколам приводит к излечению от основного заболевания и нивелированию эозинофилии [10, 11]. Однако описанные в российских и зарубежных источниках клинические случаи отражают широкий спектр полиорганных поражений при ОЛЛ с эозинофилией, а также усугубление органных дисфункций при проведении химиотерапии с включением кардиотоксичных препаратов антрациклинового ряда и аспарагиназы, имеющих протромботические свойства [12–15]. По данным A. Rezamand и соавт., прогноз у пациентов с ОЛЛ, ассоциированным с эозинофилией, плохой, медиана выживаемости составила 7,5 мес, 26 % летальных исходов связаны с эозинофильной инфильтрацией сердца и легких [16].

В представленном нами случае с учетом возраста пациента и отсутствия значимых особенностей анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований ГЭС может показаться маловероятным. Кроме того, по результатам иммунофенотипирования костного мозга однозначно подтвержден В-линейный ОЛЛ, и ГЭС в данной ситуации имел вторичный характер. Тем не менее в литературе описаны случаи, когда в реактивной клеточной популяции, сопутствующей острому лейкозу, определялась та же хромосомная перестройка, что и в опухолевом клоне клеток. Так, в 100 % базофилов, отмеченных при остром промиелоцитарном лейкозе, методом FISH выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21), аналогичная таковой в бластной популяции клеток, на основании чего авторы делают предположение о вариантах клональной эволюции лейкоэмических бластных клеток [17].

Немиелоидные злокачественные опухоли могут протекать с вторичной эозинофилией, возникающей в результате выработки цитокинов, таких как интерлейкины 3, 5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые способствуют дифференцировке эозинофилов и поддержанию их жизни. На-

пример, эти цитокины могут вырабатываться злокачественными клетками при Т-клеточных лимфомах, лимфоме Ходжкина и ОЛЛ [1, 8].

Разнообразные клинические проявления ГЭС отражают его гетерогенность. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются слабость и усталость (26 %), кашель (24 %), одышка (16 %), миалгии или ангионевротический отек (14 %), сыпь или лихорадка (12 %) и ринит (10 %) [2]. При ГЭС нередко отмечается лейкоцитоз (20–30 × 10⁹/л или выше) с эозинофилией в диапазоне 30–70 %, анемия II–III степеней наблюдается у 53 % пациентов; тромбоцитопения встречается чаще, чем тромбоцитоз (31 и 16 % соответственно); эозинофилия в костном мозге варьирует от 7 до 57 % (в среднем 33 %) [18]. Также в костном мозге обнаруживаются кристаллы Шарко–Лейдена (отличительная черта эозинофильного воспаления, содержащего белок галектин-10), а в некоторых случаях также наблюдаются увеличение количества бластных клеток и фиброз костного мозга [1, 18].

Во время дифференциально-диагностического поиска при ГЭС в первую очередь необходимо исключить причины наследственной и вторичной (реактивной) ГЭ: следует собрать подробный семейный анамнез, анамнез путешествий, пищевой анамнез, провести анализ кала на яйца гельминтов (иногда несколько раз), серологическое исследование крови на антитела к специфическим паразитам, уровень IgE, аспергиллез-специфический IgE, тропонин T/I, антинейтрофильные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, выполнить электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и по показаниям бронхоскопию [3, 4].

Если причины вторичных эозинофилий исключены, диагностический поиск следует продолжить в направлении клональных эозинофилий: ОАК с лейкоцитарной формулой (циркулирующие бластные/опухолевые клетки, моноцитоз), исследование сыворотки крови на определение уровня витамина B₁₂, триптазы, морфологическое, цитогенетическое, иммунофенотипическое и молекулярно-биологическое исследования костного мозга для исключения миелоидных неоплазий с эозинофилией, к которым относятся системный мастоцитоз, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз (особенно варианты M2 и M4-Ео по франко-американо-британской классификации) с транслокациями *CBF* (core-binding factor), миелодиспластический синдром, миелопролиферативные заболевания и хронический миеломоноцитарный лейкоз. Представления о миело-пролиферативных заболеваниях, протекающих с эозинофилией, сформировались в последние несколько лет благодаря выявлению генов, кодирующих синтез рецепторов к ростовым факторам, — *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *C-KIT*. Следствием нарушений их структуры являются независимые от нормальных стимулов рост и деление клеток [1, 8].

Лабораторная диагностика клональной эозинофилии должна начинаться с молекулярно-генетического анализа периферической крови на обнаружение *FIP1L1-PDGFR* с помощью обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции или межфазной/метафазной FISH. Поскольку ген *CHIC2* расположен в том же интерстициальном делеционном фрагменте длинного плеча хромосомы 4q12, что и *FIP1L1-PDGFR*, этот широкодоступный клинический тест называется «FISH для делеции *CHIC2*» [4, 8, 18]. В тех случаях, когда обнаружение *FIP1L1-PDGFR* недоступно, оценка триптазы в сыворотке крови может оказаться полезным суррогатным маркером, поскольку ее повышенные уровни статистически значимо коррелируют с этой молекулярной аномалией (наблюдаемой у 79 % пациентов) и миелопролиферативными вариантами ГЭ [1]. Слияние генов *FIP1L1-PDGFR* также было выявлено в случаях, когда в костном мозге наблюдалось повышенное количество тучных клеток с сопутствующей эозинофилией в периферической крови [6]. В костном мозге таких пациентов обычно наблюдаются «рыхлые» скопления тучных клеток, в отличие от случаев поражения костного мозга при мастоцитозе или лейкозе из тучных клеток, когда злокачественная пролиферация представлена скоплениями тучных клеток и ассоциирована с мутацией *C-KIT* D816V. При обоих подтипах заболевания тучные клетки окрашиваются на триптазу, CD117 и CD25, а в костном мозге часто наблюдается фиброз [19]. Точковые мутации в гене *C-KIT*, также расположенном на хромосоме 4 вблизи гена *PDGFR*, в частности D816V, ассоциируются с системным мастоцитозом, иногда протекающим с эозинофилией [8]. Слияние *FIP1L1-PDGFR* также обнаружено в случаях острого миелоидного лейкоза и Т-клеточной лимфобластной лимфомы, ассоциированной с эозинофилией [8, 19].

Отсутствие химерного гена *FIP1L1-PDGFR* должно побудить к исключению других причин первичных эозинофилий, связанных с рецидивирующими молекулярными аномалиями. Молекулярные доказательства слияния генов *PDGFR*, *PDGFRB* или *FGFR1* сопровождаются аномальным кариотипом, вовлечениями 4q12, 5q31 ~ 33 или 8p11 ~ 12. Если при цитогенетическом анализе обнаруживается транслокация, затрагивающая любой из перечисленных хромосомных регионов, то для подтверждения предполагаемой генной перестройки и оценки ответа на терапию в дальнейшем рекомендуется проведение FISH-теста [1].

Для клинической картины *PDGFRB*- или *FGFR1*-положительных новообразований характерно сочетание миелопролиферативного процесса, протекающего с эозинофилией, и Т-клеточной лимфоидной опухоли с крайне агрессивным течением и быстрой трансформацией в острый, чаще миелоидный лейкоз [8, 18]. В редких случаях перестройки *PDGFRB* являются криптическими (скрытыми) и могут быть обнаружены с помощью FISH, обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции и/или секвенирования РНК [20].

В связи с повышением уровня и качества диагностики, ростом числа случаев рецидивирующих, молекулярно-подтвержденных первичных эозинофилий, обусловленных слиянием генов тирозинкиназ, в классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. выделена отдельная категория «миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*». В случае выявления других генетических аномалий (не относящихся к мутациям в генах *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1*, возникающих в ранних клетках-предшественниках, с отсутствием филадельфийской хромосомы) устанавливается диагноз «хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (не специфицированный)». Кроме того, такую формулировку предложено использовать в случаях, когда генетические aberrации не обнаружены всеми доступными методами, но имеется повышение числа бластных клеток (более 2 % в периферической крови и/или более 5 %, но менее 20 % в костном мозге) [4].

Образование химерного онкогена *PCM1-JAK2* с участием гена *JAK2* является результатом транслокации t(8;9)(p22;q24.1), вследствие чего активность *JAK2*-тирозинкиназы аномально повышается. Подобные хромосомные перестройки редко обнаруживаются при лимфоидных новообразованиях (например, при Т-клеточной лимфоме и грибовидном микозе) [8, 20]. Однако если хроническое миелопролиферативное новообразование присутствует до, одновременно или после терапии лимфоидных неоплазий, то такие слияния *JAK2* (а также *PDGFR*, *PDGFRB* и *ABL1*) классифицируют в категории миелоидных/лимфоидных новообразований с эозинофилией и генными перестройками [1, 21].

Несмотря на сложности диагностики вариантов ГЭС, терапия имеет общие принципы. Системная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия является 1-й линией для большинства пациентов с ГЭС [2]. При эозинофильных миелопролиферативных заболеваниях (клональные ГЭ_н, миелопролиферативный вариант ГЭ_{нз}) не показаны ГКС, поскольку механизм их действия заключается в подавлении клеточных реакций, в том числе с участием эозинофилов, но не происходит подавления опухолевого клона. Кроме того, ГКС блокируют аккумуляцию эозинофилов в местах воспаления за счет подавления выделения хемоаттрактантов, снижения метаболизма эозинофилов в тканях и выделения гистамина из базофилов, что нивелирует клинические проявления ГЭС [8, 11].

Основными целями лечения всех вариантов ГЭС являются контроль количества эозинофилов и предотвращение прогрессирования поражения органов. Хороший ответ на преднизолон (1 мг/кг/сут) в виде редукции количества эозинофилов в периферической крови до референсных возрастных значений считается положительным прогностическим показателем благоприятного течения заболевания. В случаях

рефрактерности к кортикостероидной терапии или при более тяжелом мультиорганном поражении могут применяться высокие дозы метилпреднизолона (пульс-терапия), цитостатики (гидроксимочевина) и/или иммуномодуляторы (интерферон α , циклоспорин, талидомид) [1, 8, 17, 20]. Относительно новым препаратом, нашедшим применение в случаях предположительно реактивной эозинофилии, является меполизумаб — моноклональное антитело к интерлейкину 5, которое позволяет контролировать эозинофилию при непереносимости или недостаточной эффективности ГКС [1, 8]. Изучаются роль и место других моноклональных антител, в частности бенрализумаба, в лечении ГЭС [1].

В настоящее время не существует рекомендаций по терапии пациентов педиатрической когорты, но стандартом для взрослых больных *FIP1L1/PDGFR*-отрицательным ГЭС является преднизолон в дозировке 1 мг/кг/сут. Патогенетическим методом лечения *PDGFR* α -/*B*-положительных ГЭС является иматиниб, эффективность которого при данных заболеваниях приближается к 100 %. Механизм действия иматиниба связан с его способностью ингибировать *PDGFR* α - и *PDGFR* β -тирозинкиназы в составе рецепторов к ростовому фактору, происходящему из тромбоцитов/мегакариоцитов [1, 8, 18].

FGFR1-положительные варианты миелопролиферативных заболеваний характеризуются высокой агрессивностью течения. Единственный метод лечения, позволяющий надеяться на выздоровление, — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая также показана при прогрессировании миелопролиферативных заболеваний и ГЭС с резистентностью к консервативной терапии [1, 4, 8].

В случаях, сопровождающихся тромбоэмболическими осложнениями и/или осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, могут потребоваться антикоагулянтная терапия и кардиохирургические вмешательства [9]. Эффективность лечения ГЭС зависит от его подтипа, однако поражение сердца ассоциируется с худшим прогнозом и неблагоприятными исходами, если лечение не начато в максимально ранние сроки [9, 10, 16].

Заключение

Диагностика ГЭС должна быть комплексной с анализом факторов риска развития вторичных эозинофилий и клональных заболеваний, протекающих с эозинофилией. Результаты анализа представленного нами клинического наблюдения, а также случаи, описанные в литературе, убедительно демонстрируют, что ОЛЛ с эозинофилией объективно сложен в диагностике, требует исключения причин вторичных эозинофилий и проведения комплексного морфоиммунологического и цитогенетического исследований костного мозга. Не менее важной задачей является оценка функций и состояния экстрамедуллярных органов и систем (сердце, почки, печень, центральная нервная система и др.), поскольку морфофункциональные органые дисфункции, обусловленные инфильтрацией органов и тканей эозинофилами и продуктами дегрануляции эозинофилов, значительно ухудшают результаты лечения и прогноз. При подозрении на ГЭС и ОЛЛ с эозинофилией крайне важно начать лечение в ранние сроки для снижения риска развития полиорганной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных основ ГЭС, чтобы разработать таргетные опции, направленные на ключевые сигнальные пути его патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shomali W., Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(1):129–48. DOI: 10.1002/ajh.26352
2. Agudo M., Santos F., Teixeira Reis A. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. *Cureus* 2023;15(6):e39964. DOI: 10.7759/cureus.39964
3. Abo Shdid R., Azrieh B., Alebbi S. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple organ involvement. *Case Rep Oncol* 2021;14(1):249–55. DOI: 10.1159/000511396
4. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
5. Santos A., Loureiro C., Chieira C. [Idiopathic hypereosinophilic syndrome: case report]. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(1):93–105. (In Portuguese).
6. Pallesen K.A.U., Herlin T., Holm M. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a rare diagnosis in children. *Clin Case Rep* 2020;8(10):2013–6. DOI: 10.1002/ccr3.3165
7. Valent P., Klion D., Horny H.P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):607–12.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.019
8. Немченко И.С. Миелопролиферативные заболевания, протекающие с эозинофилией: клиника, диагностика, лечение: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 111 с. Доступно по: <https://blood.ru/documents/scientific%20council/nemchenko.pdf> Nemchenko I.S. Myeloproliferative diseases with eosinophilia: clinical features, diagnostics, treatment. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 111 p. Available at: <https://blood.ru/documents/scientific%20council/nemchenko.pdf>. (In Russ.).
9. Radford D.J., Garlick R.B., Pohlner P.G. Multiple valvar replacements for hypereosinophilic syndrome. *Cardiol Young* 2002;12(1):67–70. DOI: 10.1017/s1047951102000136
10. Ferruzzi V., Santi E., Gurdo G. et al. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a child: case report and literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(6):1169. DOI: 10.3390/ijerph15061169
11. Geltner D., Friedman G., Naparstek E. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Its occurrence with “Hypereosinophilic syndrome” and bilateral spontaneous pneumothorax. *Arch Intern Med* 1978;138(2):292–3. DOI: 10.1001/archinte.1978.03630260082021

12. Лопина Е.А., Душина А.Г., Либис Р.А. Идиопатический гипер-эозинофильный синдром. Клинический случай. Архив внутренней медицины 2022;12(5):394–400.
DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400
Lopina E.A., Dushina A.G., Libis R.A. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. A clinical case. Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine. 2022;12(5):394–400. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400
13. Narayanan G., Soman L.V., Kumar R. Hypereosinophilia: a rare presentation of acute lymphoblastic leukaemia. J Postgrad Med 2018;64(1):50–2. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_681_16
14. Ayhan A.C., Timur C., Ayhan Y. et al. Does hypereosinophilic syndrome precede common B acute lymphoblastic leukaemia in childhood? A case report. Acta Haematol 2012;127(2):90–2. DOI: 10.1159/000333085
15. Sahu K.K., Malhotra P., Khadwal A. et al. Hypereosinophilia in acute lymphoblastic leukemia: two cases with review of literature. Indian J Hematol Blood Transfus 2015;31(4):460–5. DOI: 10.1007/s12288-014-0436-7
16. Rezamand A., Ghorashi Z., Ghorashi S., Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. Am J Case Rep 2013;14:143–6. DOI: 10.12659/AJCR.883905
17. Акежева К.А., Алешина О.А., Васильева А.Н. и др. Острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией: особенности диагностики и клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(2):65–70. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70
- Akezheva K.A., Aleshina O.A., Vasileva A.N. et al. Acute promyelocytic leukemia presenting with basophilia: diagnostic features and clinical observation. MD-Onco 2024;4(2):65–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70
18. Thomsen G.N., Christoffersen M.N., Lindegaard H.M. et al. The multidisciplinary approach to eosinophilia. Front Oncol 2023;13:1193730. DOI: 10.3389/fonc.2023.1193730
19. Туркина А.Г., Немченко И.С., Цыба Н.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf (дата обращения: 01.05.2024).
Turkina A.G., Nemchenko I.S., Tsyba N.N. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases with eosinophilia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf (accessed 01.05.2024). (In Russ.).
20. Schwaab J., Jawhar M., Naumann N. et al. Diagnostic challenges in the work up of hypereosinophilia: pitfalls in bone marrow core biopsy interpretation. Ann Hematol 2016;95(4):557–62. DOI: 10.1007/s00277-016-2598-x
21. Pozdnyakova O., Orazi A., Kelemen K. et al. Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* or with *PCMI-JAK2*. Am J Clin Pathol 2021;155(2):160–78. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa208

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста, научное редактирование и окончательное одобрение статьи;

И.Н. Серебрякова: предоставление лабораторных данных, интерпретация результатов исследований, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing, scientific editing, final article approval;

I.N. Serebryakova: laboratory data presenting and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

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 пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных (результаты обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания: 20.09.2023).

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes (signed date: 20.09.2023).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>



5q– как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток

М.Н. Паутова¹, Л.Е. Колоскова², А.В. Колосков¹, В.Н. Марченко³

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

²ООО «МедЛаб СПб»; Россия, 192029 Санкт-Петербург, пр-кт Обуховской обороны, 71, лит. А, пом. 4Н;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Марина Николаевна Паутова paytova.marinaa@gmail.com

Цитогенетические исследования обязательны для диагностики миелодиспластических новообразований (МДС): в классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. МДС разделены на группу с определенными генетическими аномалиями и на те, которые определены морфологически. Дополнительно модифицирована терминология, уточняющая различие между МДС с низким (<5 %) и повышенным (5–9 % для МДС с избытком бластных клеток 1 и 10–19 % для МДС с избытком бластных клеток 2) количеством бластных клеток в костном мозге. В статье приведено описание клинического наблюдения пациента с МДС с повышенным количеством бластных клеток и изолированной делецией 5q.

Ключевые слова: 5q–, делеция хромосомы 5, миелодиспластический синдром, дисплазия, цитогенетическая аномалия, синдром 5q–

Для цитирования: Паутова М.Н., Колоскова Л.Е., Колосков А.В., Марченко В.Н. 5q– как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток. Онкогематология 2025;20(2):75–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>

5q– as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome with blast excess

M.N. Pautova¹, L.E. Koloskova², A.V. Koloskov¹, V.N. Marchenko³

¹City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

²Medical Laboratory SPb; 4H, lit. A, 71 Obukhovskoy Oborony Prospekt, Saint Petersburg 192029, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Marina Nikolaevna Pautova paytova.marinaa@gmail.com

Cytogenetic studies are required for the diagnosis of myelodysplastic neoplasms (MDS) because the World Health Organization 2022 classification divides MDS into a group with defined genetic abnormalities and MDS that are defined morphologically. Additionally, this paper modifies the terminology to clarify the distinction between MDS with low (<5 % in bone marrow) and increased blast cell counts (5–9 % for MDS with blast excess 1 and 10–19 % for MDS with blast excess 2).

This article describes the clinical observation of a patient with blast excess MDS and isolated 5q deletion.

Keywords: 5q–, deletion of chromosome 5, myelodysplastic syndrome, dysplasia, cytogenetic abnormality, 5q– syndrome

For citation: Pautova M.N., Koloskova L.E., Koloskov A.V., Marchenko V.N. 5q– as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome with blast excess. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(2):75–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>

Введение

Синдром 5q— диагностируется, когда у пациентов выявлены делеция хромосомы 5q (del(5q)) как единственная кариотипическая аномалия и $<5\%$ бластных клеток в костном мозге [1, 2]. Синдром 5q— был впервые описан Н. Van den Berghe и соавт. в 1974 г. и представляется наиболее отчетливым из подтипов миелодиспластических синдромов (МДС) с четкой связью генотипа и фенотипа [3]. Это новое гематологическое заболевание годом позже было описано G. Sokal и соавт.; также продемонстрировано, что у пациентов с del(5q) наблюдались макроцитарная анемия, нормальное или слегка сниженное количество лейкоцитов и нормальное или повышенное количество тромбоцитов. В костном мозге преобладала гипоплазия эритроидных клеток, но «наиболее яркая аномалия касалась мегакариоцитов и особенно их ядер, которые обычно были маленькими, круглыми или овальными и нелобулярными» [4].

До этого времени единственной специфической хромосомной aberrацией при гематологических заболеваниях была филадельфийская хромосома, связанная с хронической миелоидной лейкемией [5, 6]. G. Sokal и соавт. пришли к выводу, что del(5q) представляет собой новую специфическую хромосомную аномалию, связанную с рефрактерной анемией, хотя у них не было объяснения, как связать аномальную хромосому 5 с гематологическими проявлениями.

Аберрации в хромосоме 5 встречаются более чем у 25 % пациентов с МДС, но частота первоначально описанного синдрома 5q— гораздо ниже [7]. Классический синдром 5q— характеризуется макроцитарной анемией и отсутствием циркулирующих миелобластов в периферической крови [3]. Отличительными морфологическими признаками костного мозга являются эритроидная гипоплазия, мегакариоцитарная дисплазия с небольшими олиго- или мононуклеарными формами и $<5\%$ миелобластов [8]. Del(5q) при МДС не обязательно соответствует клинически описанному синдрому 5q—. По определению, синдром 5q— является отдельной сущностью с упомянутыми клиническими характеристиками. Несмотря на это, в литературе остается необоснованное отождествление изолированной аномалии del(5q) с синдромом 5q—, что затрудняет их различение.

Макроцитарная анемия часто единственное клинически значимое гематологическое изменение, которое приводит к длительной зависимости от гемотрансфузий у большинства пациентов. С учетом того, что уровни лейкоцитов и тромбоцитов обычно соответствуют референсным значениям, пациенты с изолированной del(5q) имеют низкую частоту инфекционных осложнений, которые вызывают значительную заболеваемость и смертность у пациентов с другими подтипами МДС.

В целом del(5q) как единственная цитогенетическая aberrация при МДС представляет собой отдельную цитогенетическую подгруппу миелодисплазий,

которая гетерогенна в отношении классификации, прогноза и лечения. Основная цель лечения — перевод данных пациентов от частых переливаний эритроцитов до достижения трансфузионной независимости.

Далее приведено описание клинического случая пациента с МДС с избытком бластных клеток 1 и изолированной del(5q).

Клинический случай

Пациент М., 80 лет, при поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке. Данные симптомы развились в течение нескольких месяцев. В клиническом анализе крови выявлены анемия (уровень гемоглобина 40 г/л, средний объем эритроцитов 99,5 фл), панцитопения (количество эритроцитов $1,24 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $3 \times 10^9/л$, тромбоцитов $39 \times 10^9/л$). Результаты дополнительных лабораторных исследований: содержание ферритина 896 мкг/л (нормальные значения 20–200 мкг/л), С-реактивного белка 2,7 мг/л (нормальные значения 0–5 мг/л), лактатдегидрогеназы 143 Ед/л (нормальные значения 135–214 Ед/л).

Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга: повышенная клеточность, увеличенное количество бластных клеток (5,4 %), расширение и омоложение гранулоцитарного роста с гипогранулярностью цитоплазмы клеток, лимфоцитоз и повышенное содержание плазматических клеток, сужение эритроидного роста, выраженные диспластические изменения мегакариоцитов (40 %): малые двоядерные и монолобулярные формы (рис. 1).

При цитогенетическом исследовании аспирата костного мозга проанализировано 20 метафаз, получен результат: 46,XY,del(5)(q15)[20] (рис. 2).

На основании полученных данных в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения

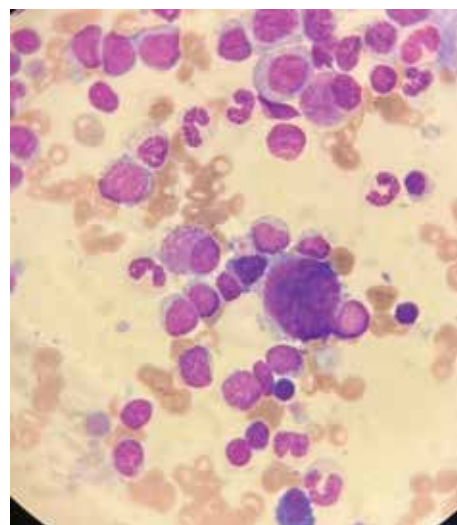


Рис. 1. Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга

Fig. 1. Bone marrow aspirate cytology

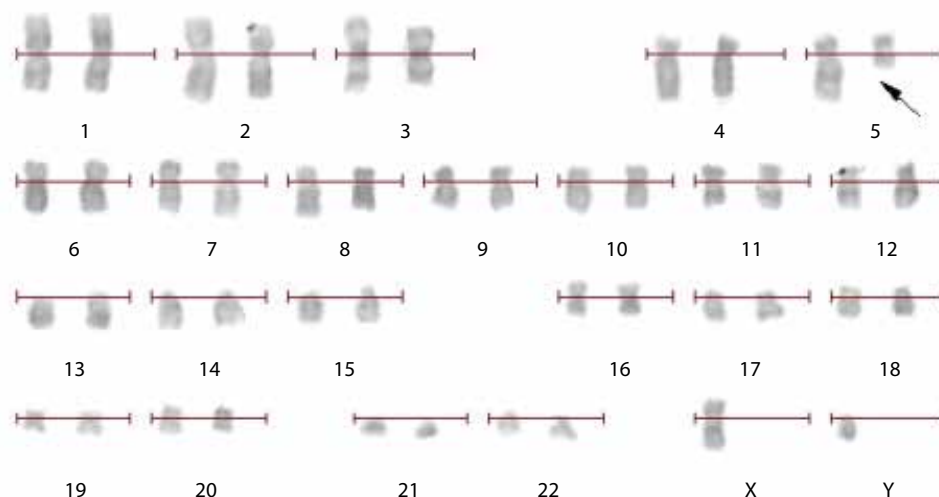


Рис. 2. Результаты цитогенетического исследования аспирата костного мозга. Делеция хромосомы 5 (стрелка)
Fig. 2. Bone marrow aspirate cytogenetics. Chromosome 5 deletion (arrow)

2022 г. верифицирован диагноз: МДС с избытком бластных клеток 1. По Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System) данного пациента можно отнести к группе очень высокого риска.

Обсуждение

«Идеальный» синдром 5q[–], кроме изолированной del(5q), имеет четко очерченную клинко-гематологическую картину: пожилой возраст, преобладание женщин, наличие макроцитарной анемии, умеренной лейкопении, нормальное или высокое количество тромбоцитов, наличие гиполобулярных мегакариоцитов, низкий риск трансформации в острый лейкоз [3, 9–11].

Наличие избытка бластных клеток в костном мозге и/или дополнительных морфологических признаков дисплазии сопровождается повышением вероятности трансформации в острый миелобластный лейкоз и снижением выживаемости и является основанием для верификации одного из соответствующих морфологическим находкам вариантов МДС, но не синдрома 5q[–] [12–15].

Хромосомные моносомии и делеции часто наблюдаются при МДС. Цитогенетические аномалии присутствуют примерно в 50 % случаев МДС *de novo* и 80 % случаев МДС, связанных с терапией [15]. Делеция в длинном плече хромосомы 5 является одной из наиболее распространенных кариотипических аномалий, зарегистрированных при МДС *de novo*, и встречается примерно у 10–20 % пациентов с этим заболеванием [15].

В патогенезе развития синдрома 5q[–] существуют несколько кооперативных событий. Активация p53, вторичная по отношению к гаплонедостаточности RPS14, лежит в основе анемии, наблюдаемой у пациентов с синдромом 5q[–]. Потеря генов miRNA *miR-145* и *miR146a*, по-видимому, играет роль в развитии мегакариоцитарных аномалий, наблюдаемых при этом

расстройстве. Таким образом, молекулярные аномалии, связанные с основными признаками синдрома 5q[–], теперь идентифицированы в ряде генов, которые сопоставлены с CDR [11, 16].

В исследовании A.A. Giagounidis и соавт. представлен подробный анализ клинических и лабораторных признаков группы пациентов с МДС с del(5q). Обычно костный мозг пациентов с МДС является гиперклеточным, тогда как в этом исследовании показано, что при синдроме 5q[–] 20 % костного мозга были гипоклеточными, 40 % – нормоклеточными и 40 % – гиперклеточными. Примерно у половины всех пациентов наблюдался гипопластический эритропоэз, определяемый по содержанию эритроидных предшественников менее 20 % в костном мозге. Дисплазия в эритроцитарной линии встречалась редко, только у 15 % пациентов наблюдалась эритроидная дисплазия в более чем 10 % эритроидных предшественников. Дисплазия в гранулоцитарной линии наблюдалась только у 10 % пациентов. У всех пациентов были мононуклеарные мегакариоциты со сферическими ядрами [17].

В данном клиническом наблюдении, кроме кариотипической аномалии, изолированной делеции хромосомы 5, имелись сходные с синдромом 5q[–] морфологические находки: сужение эритроидного ростка с отсутствием дисплазии и диспластические изменения мегакариоцитов в виде мононуклеарных форм.

В случаях, соответствующих классическому описанию синдрома 5q[–], прогноз описывался как благоприятный с длительной медианой выживаемости и более низкой частотой трансформации в острый миелобластный лейкоз по сравнению с другими формами МДС. У пациентов, которым неправильно определен синдром 5q[–] (т. е. с дополнительными аномалиями кариотипа или избытком бластных клеток), прогноз неблагоприятный [13]. Также показано, что

наличие гранулоцитарной дисплазии является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [18–20].

Заключение

Таким образом, МДС с избытком бластных клеток I с хромосомной аномалией 5q– у мужчины пред-

ставляет собой интересное наблюдение для клиницистов, требующее мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

В представленном клиническом наблюдении, несмотря на группу высокого риска, состояние пациента остается относительно стабильным в течение 6 мес после постановки диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
- Van den Berghe H., Cassiman J.J., David G. et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* 1974;251(5474):437–8. DOI: 10.1038/251437a0
- Sokal G., Michaux J.L., Van Den Berghe H. et al. A new hematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5q– chromosome. *Blood* 1975;46(4):519–33.
- Nowell P.C. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1962;8:65–6. DOI: 10.1007/BF01630378
- Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243(5405):290–3. DOI: 10.1038/243290a0
- Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities: how does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer* 2009;115(22):5202–9. DOI: 10.1002/cncr.24575
- Nimer S.D., Golde D.W. The 5q– abnormality. *Blood* 1987;70(6):1705–12.
- Khoury J.D., Solary E., Abela 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
- Boultonwood J., Lewis S., Wainscoat J.S. The 5q– syndrome. *Blood* 1994;84(10):3253–60. DOI: 10.1182/blood.V84.10.3253.3253
- Pellagatti A., Boultonwood J. Recent advances in the 5q– syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015037. DOI: 10.4084/MJHID.2015.037
- Boultonwood J., Fidler C., Strickson A.J. et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q– syndrome. *Blood* 2002;99(12):4638–41. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4638
- Giagounidis A.A., Germing U., Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res* 2006;12(1):5–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1437
- Schanz J., Tuchler H., Sole F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394
- Bernasconi P., Klersy C., Boni M. et al. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in *de novo* primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005;19(8):1424–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2403806
- Chari P.S., Chander S., Sundareshan T.S., Prasad S. 5q deletion myelodysplastic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60(2):301–3. DOI: 10.4103/0377-4929.208396
- Giagounidis A.A., Germing U., Haase S. et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004;18(1):113–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2403189
- Chen D., Hoyer J.D., Ketterling R.P. et al. Dysgranulopoiesis is an independent adverse prognostic factor in chronic myeloid disorders with an isolated interstitial deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2009;23(4):796–800. DOI: 10.1038/leu.2008.279
- Holtan S.G., Santana-Davila R., Dewald G.W. et al. Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era. *Am J Hematol* 2008;83(9):708–13. DOI: 10.1002/ajh.21245
- Washington L.T., Doherty D., Glassman A. et al. Myeloid disorders with deletion of 5q as the sole karyotypic abnormality: the clinical and pathologic spectrum. *Leuk Lymphoma* 2002;43(4):761–5. DOI: 10.1080/10428190290016863

Вклад авторов

М.Н. Паутова: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Л.Е. Колоскова: предоставление материалов, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Колосков, В.Н. Марченко: анализ данных литературы по теме статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.N. Pautova: research design development, analysis of literature data on the article topic, article writing;
L.E. Koloskova: provision of materials, analysis of literature data on the article topic, article writing;
A.V. Koloskov, V.N. Marchenko: analysis of literature data on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Паутова / M.N. Pautova: <https://orcid.org/0009-0004-7215-791X>
Л.Е. Колоскова / L.E. Koloskova: <https://orcid.org/0000-0002-5221-8832>
А.В. Колосков / A.V. Koloskov: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>
В.Н. Марченко / V.N. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами *in vitro*

О.А. Власова¹, Е.М. Жидкова¹, Е.С. Лылова¹, А.Н. Демко², М.Г. Якубовская^{1,3}, Т.Т. Валиев¹, Е.А. Лесовая¹⁻³¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru,
Екатерина Андреевна Лесовая lesovenok@yandex.ru

Введение. Глюкокортикоиды широко используются при терапии острых лимфобластных лейкозов, однако реализуемые антилейкемические эффекты сопровождаются развитием серьезных метаболических и атрофических осложнений. Более безопасной альтернативой могут стать препараты класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора с более благоприятным терапевтическим профилем.

Цель исследования – оценка эффектов новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора класса производных синефрина *in vitro* на бластных клетках костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом и сопоставление полученных результатов с клиническим ответом на терапию.

Материалы и методы. Бластные клетки костного мозга от пациентов с острым лимфобластным лейкозом выделяли в градиенте фиколла-урографина. Долю жизнеспособных клеток определяли с помощью резазуринового теста. Экспрессию специфических генов-маркеров ответа на глюкокортикоиды оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Терапевтический ответ на лечение оценивали в соответствии с программой ALL IC-BFM 2009 на 8, 15 и 33-й дни.

Результаты. Рассчитаны концентрации новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора 10S-E2 и 13S-G2, при которых наблюдали гибель 50 % бластных клеток. Оценены эффекты наиболее цитотоксичного соединения 10S-E2 на экспрессию генов, регулируемых глюкокортикоидами (*FKBP51* и *COX2*), проведены сопоставления с клиническим ответом на лечение.

Заключение. Чувствительность бластных клеток костного мозга к соединению 10S-E2 *in vitro* коррелирует с клиническим ответом пациентов на терапию глюкокортикоидами, что позволяет предположить хороший клинический ответ пациентов на терапию потенциальными препаратами класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, глюкокортикоид, лечение, прогноз, селективный агонист глюкокортикоидного рецептора

Для цитирования: Власова О.А., Жидкова Е.М., Лылова Е.С. и др. Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами *in vitro*. Онкогематология 2025;20(2):80–6.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects *in vitro*

O.A. Vlasova¹, E.M. Zhidkova¹, E.S. Lylova¹, A.N. Demko², M.G. Yakubovskaya^{1,3}, T.T. Valiev¹, E.A. Lesovaya¹⁻³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru,
Ekaterina Andreevna Lesovaya lesovenok@yandex.ru

Background. Glucocorticoids are widely used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. However, antileukemic effects are often accompanied by the development of serious metabolic and atrophic complications. A safer alternative may be drugs of the class of selective glucocorticoid receptor agonists with a more favorable safety profile.

Aim. To evaluate the effects of new selective glucocorticoid receptor agonists of the synephrine derivative class *in vitro* on bone marrow blasts of patients with acute lymphoblastic leukemia and compare the results with the clinical response to therapy.

Materials and methods. Bone marrow blasts of patients with acute lymphoblastic leukemia were isolated in a ficoll-urographin gradient. The proportion of viable cells was assessed using a resazurin test. The expression of specific glucocorticoid response marker genes was assessed using quantitative polymerase chain reaction. Therapeutic treatment response was assessed according to ALL IC-BFM 2009 protocol on 8, 15 and 33 days.

Results. IC50 values of novel selective glucocorticoid receptor agonists 10S-E2 and 13S-G2 were calculated with blasts death level in 50 %. The effects of the most cytotoxic compound 10S-E2 on the expression of glucocorticoid-regulated genes (*FKBP51* and *COX2*), were evaluated and compared with clinical response to treatment.

Conclusion. The sensitivity of bone marrow leukemic blast cells to the 10S-E2 compound *in vitro* correlates with the clinical response of patients to glucocorticoid therapy, which suggests a good clinical response to therapy with potential drugs of selective glucocorticoid receptor agonists class.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, glucocorticoid, treatment, prognosis, selective glucocorticoid receptor agonist

For citation: Vlasova O.A., Zhidkova E.M., Lylova E.S. et al. Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects *in vitro*. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):80–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Введение

Высокие показатели эффективности современно-го противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей стали возможны благодаря использованию риск-адаптированных программ, основанных на клинических (возраст больного, инициальный лейкоцитоз, ответ на терапию), иммунофенотипических (Т- или В-линейный ОЛЛ) и цитогенетических (гипо-/гипердиплоидный набор хромосом, транслокации t(9;22)(q34;q11.2), t(4;11)(q21;q23), TCF4) характеристиках заболевания. Применение многокомпонентной химиотерапии позволило достичь 10-летней общей выживаемости у 87–90,4 % детей с ОЛЛ [1, 2].

Первыми препаратами, используемыми в лечении ОЛЛ, стали глюкокортикоиды (glucocorticoids, GC) и метотрексат. Несмотря на то что история терапии ОЛЛ началась около 80 лет назад, GC по-прежнему являются одним из основных компонентов программного лечения ОЛЛ [3].

Противоопухолевое действие GC при гематологических новообразованиях обусловлено активацией апоптоза и подавлением жизнеспособности опухолевых клеток. Реализация этих эффектов происходит за счет связывания GC с глюкокортикоидным рецептором (GR), описанным в литературе фактором транскрипции [4–9]. Мономер GR способен далее связывать

пропролиферативные транскрипционные факторы (NF-κB, AP-1, белки семейства STAT) и подавлять их активность (механизм трансрепрессии), приводя к гибели опухолевой клетки и тем самым опосредуя терапевтическое действие GC. Однако GR после связывания с GC способен также формировать гомодимерный комплекс, который после транслокации в ядро связывается с палиндромными последовательностями в промоторах и энхансерах пропролиферативных и антиапоптотических генов (механизм трансактивации), что приводит к развитию резистентности к GC, а также серьезным метаболическим осложнениям [4, 6, 7, 10]. Более безопасной альтернативой GC в данном случае могут стать селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора (SEGRA), избирательно индуцирующие трансреессию. Ряд соединений класса SEGRA находится на различных стадиях разработки, однако на данный момент ни одна молекула данного класса не достигла фармацевтического рынка и клинической практики [7, 11–13]. Длительное применение GC приводит к нарушению водно-солевого баланса, возникновению отеков, развитию синдрома Иценко–Кушинга, остеопороза и остеонекроза и многих других метаболических и атрофических осложнений [14].

Ранее *in vitro* и *in vivo* на моделях лейкозов и лимфом нами были исследованы молекула класса SEGRA

природного происхождения — 2-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-N-метилэтиламмоний хлорид (CpdA) и разработанные нами его синтетические аналоги [6, 7, 11, 15–18]. В настоящее время в отделе химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана альтернативная стратегия получения новых SEGRA: синтез производных синефрина, конечного продукта гидролиза CpdA, обладающего также собственной биологической активностью [11]. Для 26 производных синефрина проведен скрининг активности в отношении модельных клеток линии ОЛЛ *in vitro*. По нашим данным, наиболее выраженным цитотоксическим эффектом *in vitro* и аффинностью к GR *in silico* обладают соединения 1-[4-(бензилокси)фенил]-2-(гексиламино)этанол (10S-E2) и 2-(гексиламино)-1-(4-нитрофенил)этанол (13S-G2) [18].

Цель исследования — сравнительный анализ клинического ответа пациентов с ОЛЛ на терапию GC и ответа лейкоэмических бластных клеток костного мозга пациентов *in vitro* на GC, известный селективный агонист глюкокортикоидного рецептора CpdA, и новые соединения класса SEGRA 10S-E2 и 13S-G2.

Материалы и методы

Пациенты

Для исследования использовали материал костного мозга 2 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024 г. Диагноз ОЛЛ был установлен на основании клинических, морфocyтохимических, иммунологических и цитогенетических данных в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения [19].

Выделение моноцитарной фракции из образцов костного мозга

Для выделения моноцитарной фракции (включающей в большом количестве лейкоэмические бластные клетки) использовали образцы костного мозга. Взятие материала для анализа производили у пациентов при первичной диагностике заболевания в пробирке со стерильным фосфатно-солевым буфером с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (2 мг/мл), эмбриональной бычьей сыворотки (2,5 %), пенициллина (50 ЕД/мл) и стрептомицина (50 мкг/мл). При подсчете миелограммы количество бластных клеток составляло 95–99 %. Фракцию моноцитов выделяли на градиенте фикола-урографина плотностью 1,077 г/мл центрифугированием (800 rpm, 30 мин, 20 °C), после чего отмывали полученную взвесь клеток фосфатно-солевым буфером и осаждали при тех же условиях в течение 10 мин. Осадок клеток лизировали раствором ACK Lysing Buffer (ThermoFisher Scientific, США) в течение 3 мин и дважды отмывали фосфатно-солевым

буфером. Подсчитывали количество клеток в полученной взвеси в камере Горяева и определяли долю жизнеспособных клеток с помощью окраски 1 % раствором трипанового синего. Клетки культивировали в условиях 5 % CO₂ и 37 °C в питательной среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина (150 мг/мл), пенициллина (50 ЕД/мл), стрептомицина (50 мкг/мл) и эмбриональной бычьей сыворотки (10 %) (все реактивы «ПанЭко», Россия).

Оценка цитотоксического эффекта с помощью резазуринового теста

Бластные клетки моноцитарной фракции высевали в 96-луночные планшеты по 200 тыс. клеток в лунку в объеме среды 180 мкл. Затем клетки обрабатывали 10S-E2 или 13S-G2 в широком диапазоне концентраций (2–200 мкМ). 10S-E2 и 13S-G2 были подготовлены в ходе предыдущих исследований [18]. Жизнеспособность клеток анализировали через 24 и 48 ч инкубации, оценивая метаболическую активность при добавлении 0,177 мг/мл резазурина за 8–10 ч до окончания времени инкубации. Результаты в виде интенсивности сигнала флуоресценции считывали на микропланшетном флуориметре Fluoroskan FL (Thermo Scientific, США). Значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) определены с помощью программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.2.1. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD).

Количественный анализ методом полимеразной цепной реакции

Клетки высевали в 6-луночные планшеты по 10 млн в лунку, культивировали в присутствии GC в концентрации 10 мкМ, CpdA в концентрации 1 мкМ или 10S-E2 в концентрациях 50 и 20 мкМ в течение 18 ч, после чего с помощью реагента ExtractRNA («Евроген», Россия) по протоколу производителя выделяли тотальную РНК, с помощью набора MMLV RT («Евроген», Россия) проводили реакцию обратной транскрипции. Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) к 10 нМ смеси прямого (F) и обратного (R) праймеров (табл. 1) добавляли 100 мкг комплементарной ДНК, готовую смесь для ПЦР qPCRmix-HS («Евроген», Россия) и проводили амплификацию (95 °C, 5 мин, 40 циклов: 95 °C, 15 с; 58 °C, 20 с; 72 °C, 25 с). Относительное изменение экспрессии исследуемой матричной РНК вычисляли методом $\Delta\Delta C_t$ путем вычитания среднего значения разницы пороговых циклов (ΔC_t) для референсного гена из ΔC_t для экспериментальных образцов [20]. Для каждого гена интереса ПЦР-анализ проведен в 3 повторах. Число ПЦР-продуктов оценивали и нормализовали относительно экспрессии рибосомного белка L0 (RPL0). Результаты представляли в относительных долях, принимая экспрессию в контрольных образцах за 1.

Таблица 1. Последовательности используемых праймеров

Table 1. Primer sequences

Ген Gene	Кодируемый белок Protein	Последовательности праймеров 5'–3' Primer sequences 5'–3'
COX2	Циклооксигеназа-2 Cyclooxygenase-2	F: CCGGGTACAATCGCACTTAT R: GGCGCTCAGCCATACAG
FKBP51	Белок, связывающий FK506-51 FK506-51 binding protein	F: GAATGGTGAGGAAACGCCGAT R: TGCCAAGACTAAAGACAAATGGT
RPLP0	Рибосомный белок P0 Ribosomal protein P0	F: CCTTCTCCTTTGGGCTGGTCATCCA R: CAGACACTGGCAACATTGCGGACAC

Статистическая обработка данных

Эксперименты на бластных клетках ОЛЛ проведены в 3 технических повторях. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ GraphPad Prizm версии 8.2.1. Нормальность полученных выборок значений проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Для сравнения выборок нормального распределения и равных дисперсий применяли тест Стьюдента; для 3 и более выборок сравнение проводили с помощью дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннета. Результаты, представленные в формате столбчатых диаграмм, отражают средние значения (М), а планки погрешностей – стандартные отклонения (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с протоколом лечения ALL IC-BFM 2009 терапевтический ответ на GC оценивается на 8-й день терапии и является важным фактором прогноза, а также риск-стратифицирующим критерием в лечении ОЛЛ у детей. Так, при снижении абсолютного числа бластных клеток в крови < 1000 кл/мкл на 8-й день терапии GC больной продолжает лечение в рамках инициальной группы риска. В случае если это значение превышает 1000 кл/мкл, происходит рестратификация в группу риска, предполагающую более интенсивную химиотерапию.

Клинический случай 1

Пациент, 4 лет, с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, L2-морфологический вариант, ВП-иммунологический подвариант. Первый острый период», получал терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день лечения отмечен хороший ответ на GC, число бластных клеток в крови составляло 37 кл/мкл (< 1000 кл/мкл, что соответствует хорошему ответу на GC).

При оценке противоопухолевого эффекта по миелограмме на 15-й и 33-й дни (сроки, регламентированные протоколом) достигнута клинико-гематологическая ремиссия. В настоящее время пациент продолжает по-

лучать терапию по протоколу, ремиссия сохраняется в течение 5 мес.

Клинический случай 2

Пациентка, 5 лет, с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, L2-морфологический вариант, ВП-иммунологический подвариант. Первый острый период», получала терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день лечения достигнут хороший ответ на GC, число бластных клеток в периферической крови составляло 55 кл/мкл.

В миелограмме на 15-й и 33-й дни терапии число бластных клеток соответствовало статусу ремиссии. В настоящее время пациентка продолжает программное лечение, признаков рецидива ОЛЛ нет в течение 9 мес.

Инициально, до начала терапии и оценки ее эффективности, от пациентов были получены образцы костного мозга, из которых выделена фракция моноцитов, представленная бластными клетками, и проведены исследования активности синтетических SEGRA *in vitro*. Наиболее выраженные цитотоксические эффекты показаны для производного 10S-E2: после 24 ч инкубации с данным соединением значения IC50 для обоих пациентов находились в пределах 70–90 мкМ (табл. 2). После 48 ч инкубации с 10S-E2 значения IC50 составили 58–66 мкМ. Значения IC50 для соединения 13S-G2 при 24 и 48 ч инкубации не достигнуты (> 200 мкМ). Данное производное в связи с низкой цитотоксической активностью не включено в дальнейший анализ.

Далее была оценена степень запуска маркера трансактивации, GR-зависимого гена *FKBP51*, кодирующего белок-шаперон GR, который удерживает GR в цитоплазме и усиление экспрессии которого связано с механизмом трансактивации и развитием резистентности к GC [21, 22]. Данный ген содержит в промоторной области палиндромные сайты связывания с GR, что опосредует увеличение его экспрессии при воздействии GC на клетку и трансактивации GR [23–25]. Продemonстрировано повышение экспрессии *FKBP51* в лейкоэмических бластных клетках костного мозга при обработке GC *in vitro*, что свидетельствует об экспрессии в клетках данного пациента активного GR и индукции

Таблица 2. Показатели IC_{50} для соединений 10S-E2 и 13S-G2 на бластных клетках костного мозга при остром лимфобластном лейкозе
Table 2. IC_{50} values for the compounds 10S-E2 and 13S-G2 on bone marrow blasts from patients with acute lymphoblastic leukemia

№ пациента Patient number	10S-E2, IC_{50} 24 ч, мкМ 10S-E2, IC_{50} 24 h, μ M	10S-E2, IC_{50} 48 ч, мкМ 10S-E2, IC_{50} 48 h, μ M	13S-G2, IC_{50} 24 ч, мкМ 13S-G2, IC_{50} 24 h, μ M	13S-G2, IC_{50} 48 ч, мкМ 13S-G2, IC_{50} 48 h, μ M
1	$86 \pm 9,1$	$66 \pm 7,3$	Не достигнуто Not reached	Не достигнуто Not reached
2	$68 \pm 4,7$	$58 \pm 9,8$	Не достигнуто Not reached	$197 \pm 16,9$

механизма трансаактивации. Представленные результаты согласуются с данными, полученными нами ранее [6, 15–17]. В отличие от GC, нестероидные лиганды GR CpdA и 10S-E2 не стимулируют транскрипцию данного гена и, соответственно, не вызывают запуска трансаактивации GR. В качестве маркера транспрессии был исследован NF- κ B-зависимый ген *COX2*, функциональная активность которого напрямую связана с воспалением. Простагландины, образующиеся под действием *COX2*, напрямую или опосредованно усиливают продукцию самого фермента по механизму положительной обратной связи [26]. Ингибирование *COX2* рассматривается как один из основных механизмов активности противовоспалительных средств, в том

числе GC. Как было показано, экспрессия данного гена статистически значимо снижалась при обработке GC бластных клеток костного мозга у обоих пациентов (рис. 1). Производное 10S-E2, как и известный SEGRA CpdA, либо не вызывало увеличения экспрессии данного гена, либо даже приводило к ее снижению, что демонстрирует высокий терапевтический потенциал исследуемого соединения 10S-E2 в отношении ОЛЛ.

Заключение

Таким образом, клинический ответ пациентов с ОЛЛ на проводимую терапию GC коррелирует с результатами, полученными *in vitro*. В частности, показано, что при хорошем ответе на GC и быстрой

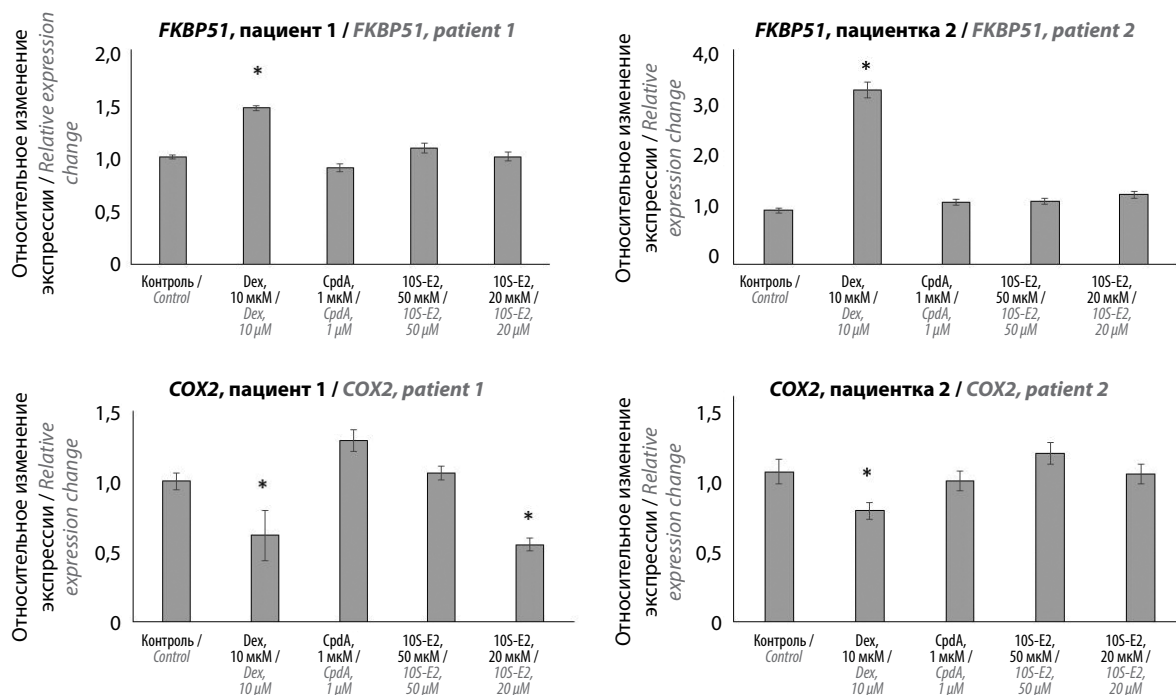


Рис. 1. Экспрессия маркерных генов транспрессии и трансаактивации глюкокортикоидного рецептора в бластных клетках костного мозга от пациентов 1 и 2 при инкубации с производным синефрина 10S-E2. Клетки инкубировали с глюкокортикоидом дексаметазоном (Dex), CpdA или 10S-E2 в течение 18 ч для оценки экспрессии маркеров трансаактивации (FKBP51) и транспрессии (COX2). Оценку уровня экспрессии генов проводили методом количественной полимеразной цепной реакции. Результаты нормировали на уровень экспрессии гена RPL0. *Статистически значимые отличия от контроля; $p < 0,05$

Fig. 1. Expression of glucocorticoid receptor transrepression and transactivation marker genes in bone marrow blasts from patients 1 and 2 after incubation with synephrine derivative 10S-E2. The cells were incubated with glucocorticoid dexamethasone (Dex), CpdA, or 10S-E2 for 18 hours to evaluate the expression of transactivation (FKBP51) and transrepression (COX2) markers. The level of gene expression was assessed by quantitative polymerase chain reaction. The results were normalized to the RPL0 gene expression level. *Statistically significant differences from the control; $p < 0.05$

редукции опухолевой массы отмечаются подавление жизнеспособности бластных клеток костного мозга, повышение экспрессии GR-зависимого гена *FKBP51* в ответ на обработку GC, который также является первичным маркером потенциального развития резистентности к GC. В то же время показано отсутствие

влияния соединения 10S-E2 на экспрессию данного гена, что косвенно свидетельствует об отсутствии запуска трансактивации GR и меньшей возможности развития побочных эффектов. Снижение или тенденцию к снижению провоспалительного гена *COX2* отмечали в случае всех лигандов GR.

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

1. Алескерова Г.А., Шеваршидзе 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. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
Aleskerova G.A., Shevarshidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children by ALL IC-BFM 2002. Onkopediatriya = Oncopediatry 2016;3(4):302–8. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
2. Zawitkowska J., Lejman M., Romiszewski M. et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. Sci Rep 2020;10(1):20168. DOI: 10.1038/s41598-020-75860-6
3. Gao J., Liu W.-J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22(22):7858–66. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16411
4. Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L. et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. Mol Cell Endocrinol 2013;380(1-2):41–54. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.014
5. Clarisse D., Offner F., De Bosscher K. Latest perspectives on glucocorticoid-induced apoptosis and resistance in lymphoid malignancies. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2020;1874(2):188430. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188430
6. Lesovaya E., Yemelyanov A., Swart A.C. et al. Discovery of compound A – a selective activator of the glucocorticoid receptor with anti-inflammatory and anti-cancer activity. Oncotarget 2015;6(31):30730–44. DOI: 10.18632/oncotarget.5078
7. Lesovaya E.A., Chudakova D., Baida G. et al. The long winding road to the safer glucocorticoid receptor (GR) targeting therapies. Oncotarget 2022;13:408–24. DOI: 10.18632/oncotarget.28191
8. Kadmiel M., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. Trends Pharmacol Sci 2013;34(9):518–30. DOI: 10.1016/j.tips.2013.07.003
9. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. Rheum Dis Clin N Am 2016;42(1):15–31. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.002
10. Sacta M.A., Chinenov Y., Rogatsky I. Glucocorticoid signaling: an update from a genomic perspective. Annu Rev Physiol 2016;78:155–80. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105323
11. Dodonova S.A., Zhidkova E.M., Kryukov A.A. et al. Synephrine and its derivative compound A: common and specific biological effects. Int J Mol Sci 2023;24(24):17537. DOI: 10.3390/ijms242417537
12. Hua G., Zein N., Daubeuf F., Chambon P. Glucocorticoid receptor modulators CpdX and CpdX-D3 exhibit the same *in vivo* antiinflammatory activities as synthetic glucocorticoids. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116(28):14191–9. DOI: 10.1073/pnas.1908258116
13. Baiula M., Bedini A., Baldi J. et al. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late-phase experimental ocular allergy. Drug Des Devel Ther 2014;8:745–57. DOI: 10.2147/DDDT.S62659
14. Toft N., Birgens H., Abrahamsson J. et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL 2008 – comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2016;96(2):160–9. DOI: 10.1111/ejh.12562
15. Lesovaya E.A., Yemelyanov A.Yu., Kirsanov K.I. et al. Antitumor effect of non-steroid glucocorticoid receptor ligand CpdA on leukemia cell lines CEM and K562. Biochemistry (Mosc) 2011;76(11):1242–52. DOI: 10.1134/S000629791111006X
16. Lesovaya E., Yemelyanov A., Kirsanov K. et al. Combination of a selective activator of the glucocorticoid receptor compound A with a proteasome inhibitor as a novel strategy for chemotherapy of hematologic malignancies. Cell Cycle 2013;12(1):133–44. DOI: 10.4161/cc.23048
17. Zhidkova E.M., Tilova L.R., Fetisov T.I. et al. Synthesis and anti-cancer activity of the novel selective glucocorticoid receptor agonists of the phenylethanolamine series. Int J Mol Sci 2024;25(16):8904. DOI: 10.3390/ijms25168904
18. Zhidkova E.M., Oleynik E.S., Mikhina E.A. et al. Synthesis and anti-cancer activity *in vitro* of synephrine derivatives. Biomolecules 2024;15(1):2. DOI: 10.3390/biom15010002
19. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
20. Kubista M., Andrade J.M., Bengtsson M. et al. The real-time polymerase chain reaction. Mol Aspects Med 2006;27(2-3):95–125. DOI: 10.1016/j.mam.2005.12.007
21. Westberry J.M., Sadosky P.W., Hubler T.R. et al. Glucocorticoid resistance in squirrel monkeys results from a combination of a transcriptionally incompetent glucocorticoid receptor and overexpression of the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP51. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;100(1-3):34–41. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.03.004
22. Denny W.B., Valentine D.L., Reynolds P.D. et al. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. Endocrinology 2000;141(11):4107–13. DOI: 10.1210/endo.141.11.7785
23. Wiederrecht G., Hung S., Chan H.K. et al. Characterization of high molecular weight FK-506 binding activities reveals a novel FK-506-binding protein as well as a protein complex. J Biol Chem 1992;267(30):21753–60.
24. Stechschulte L.A., Sanchez E.R. *FKBP51* – a selective modulator of glucocorticoid and androgen sensitivity. Curr Opin Pharmacol 2011;11(4):332–7. DOI: 10.1016/j.coph.2011.04.012
25. Chun E., Lee H.-S., Bang B.-R. et al. Dexamethasone-induced *FKBP51* expression in peripheral blood mononuclear cells could play a role in predicting the response of asthmatics to treatment with corticosteroids. J Clin Immunol 2011;31(1):122–7. DOI: 10.1007/s10875-010-9463-9
26. Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents [published correction appears in Nature 1997;385(6616):555]. Nature 1996;384(6610):644–8. DOI: 10.1038/384644a0

Вклад авторов

О.А. Власова, Е.М. Жидкова, Е.С. Лылова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных; А.Н. Демко: обзор публикаций по теме статьи;

М.Г. Якубовская: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Т.Т. Валиев, Е.А. Лесовая: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Vlasova, E.M. Zhidkova, E.S. Lylova: design development, obtaining data for analysis, data analysis;

A.N. Demko: review of publications on the article topic;

M.G. Yakubovskaya: data analysis, review of publications on the article topic, article writing;

T.T. Valiev, E.A. Lesovaya: design development, obtaining data for analysis, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Власова / O.A. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-1498-849X>

Е.М. Жидкова / E.M. Zhidkova: <https://orcid.org/0000-0003-3318-9391>

А.Н. Демко / A.N. Demko: <https://orcid.org/0000-0002-7941-5158>

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-15-00321.

Funding. This work was funded by the Russian Science Foundation, project No. 23-15-00321.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>



Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

Е.Н. Воропаева^{1,2}, О.Б. Серегина¹, М.С. Войтко¹, Т.Н. Бабаева¹, Н.В. Скворцова¹, В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Контакты: Елена Николаевна Воропаева vena.81@mail.ru

В последние годы микроРНК привлекли внимание исследователей в области онкогематологии как потенциальные маркеры для диагностики, классификации, прогнозирования особенностей течения и чувствительности к лечению опухолей, а также их использования в качестве мишеней для таргетной терапии.

Цель обзора – обобщение данных о роли miR-142 в опухолевой прогрессии одного из самых частых лимфопролиферативных заболеваний – диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

МикроРНК miR-142 обладает широким спектром опухоле-супрессорных функций за счет нацеливания на ряд важнейших протоонкогенов, утрата контроля над которыми способствует усилению пролиферации, блоку апоптоза, активации сигнальных путей выживания В-лимфоцитов, метаболическому перепрограммированию, созданию иммуносупрессивной микросреды и избеганию опухоли иммунного надзора, а также диссеминации злокачественных клеток.

Приведена информация о номенклатуре и механизмах образования miR-142, участии miR-142 в гемопоэзе, проанализированы патогенетическая роль miR-142 и взаимосвязь между профилем экспрессии miR-142 и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, а также обсуждаются молекулярно-генетические нарушения miR-142 при данном заболевании.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, регуляция микроРНК, экспрессия генов, терапия рака на основе микроРНК, miR-142

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С. и др. Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Онкогематология 2025;20(2):87–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>

The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma

E.N. Voropaeva^{1,2}, O.B. Seregina¹, M.S. Voytko¹, T.N. Babaeva¹, N.V. Skvortsova¹, V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

²The Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Voropaeva vena.81@mail.ru

In recent years, microRNAs have attracted the attention of researchers as potential markers for diagnosis, classification, prognosis of tumor progression and sensitivity to treatment, as well as their use as targets for therapy.

The purpose of the review is to summarize data on the miR-142 role in the tumor progression of one of the most common lymphoproliferative diseases – diffuse large B-cell lymphoma.

MicroRNA miR-142 has a broad spectrum of tumor-suppressor functions by targeting a number of important proto-oncogenes, the loss of control over which contributes to enhanced proliferation, blocking apoptosis, activating B-lymphocyte survival signaling pathways, metabolic reprogramming, creating an immunosuppressive microenvironment and tumor evasion of immune surveillance, as well as dissemination of malignant cells.

Information on the nomenclature and mechanisms of miR-142 formation, the participation of miR-142 in hematopoiesis are provided, the pathogenetic role and relationship between the miR-142 expression profile and diffuse large B-cell lymphoma are analyzed, and miR-142 molecular genetic abnormalities in this disease are discussed.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, microRNA regulation, gene expression, microRNA-based cancer therapy, miR-142

For citation: Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S. et al. The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):87–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>

Введение

В последние годы значительное внимание научного сообщества привлекают некодирующие РНК (нкРНК). Как следует из названия, эти молекулы не кодируют последовательность белков, но выполняют другие биологические функции, являясь важными компонентами сложного механизма контроля экспрессии генов в клетках [1]. С появлением технологий высокопроизводительного секвенирования, когда стало возможным проводить всестороннее профилирование паттернов экспрессии нкРНК, идентифицированы новые виды данного типа молекул, а также получены доказательства их беспрецедентной сложности и разнообразия [2, 3]. В настоящее время описано более 50 видов нкРНК, наиболее изученными из которых являются микроРНК [1].

МикроРНК — класс малых регуляторных молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и функционально вовлечены в широкий спектр биологических процессов. Они являются эндогенными молекулами, способными комплементарно связываться с 3'-нетранслируемыми регионами мишеней матричных РНК (мРНК). Это связывание приводит либо к подавлению трансляции, либо к расщеплению мРНК, а в конечном итоге к снижению уровня кодируемого ею белка и зачастую изменениям в сигнальных путях [4].

Нарушение регуляции микроРНК связано с развитием и прогрессированием различных заболеваний, включая злокачественные новообразования, что определяет их потенциал в качестве маркеров для диагностики, классификации, прогнозирования особенностей течения и чувствительности к лечению опухолей, а также использования в качестве мишеней для таргетной терапии [5].

В соответствии с вкладом в формирование новообразований принято разделять микроРНК на проонкогенные и онкосупрессорные. Кодрующие их гены, как было показано, часто локализуются в областях генома, подверженных в злокачественных клетках мутациям и другим изменениям — делециям, транслокациям, амплификации, aberrантному метилированию [6]. Некоторые из них, по-видимому, обладают стимулирующими опухолевый рост либо подавляющими его функциями в зависимости от типа тканей/клеток, в которых они экспрессируются [7].

Так, miR-142 способствует развитию рака предстательной железы и новообразований жировой ткани и, напротив, обладает противоопухолевыми свойствами

при гепатоцеллюлярной карциноме, раке толстого кишечника, легкого, молочной железы и желудка [8–14].

Считается, что данная микроРНК является одним из ключевых онкосупрессоров при лимфоидных новообразованиях [15]. Однако в последние годы накапливаются данные, которые, на первый взгляд, противостоят общепринятому представлению о том, что miR-142 способствует ограничению патологической пролиферации клеток кроветворения. Во-первых, в экспериментах пролиферативная способность нормальных гемопоэтических клеток с полным нокаутом гена *MIR-142* или депрессией уровня экспрессии зрелой микроРНК была значительно снижена [15, 16]. Во-вторых, повышенные уровни miR-142 были обнаружены при различных лимфомах, включая диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), НК-клеточные и MALT-лимфомы желудка, в клеточных линиях и первичных образцах больных острым В-лимфобластным и острым миелоидным лейкозом [17–21]. Аномально высокая экспрессия miR-142 установлена и при остром Т-лимфобластном лейкозе [22, 23].

Цель работы — обобщение данных о роли miR-142 в опухолевой прогрессии одного из самых частых лимфопротипов — ДВККЛ.

Биогенез miR-142

МикроРНК miR-142 кодируется геном *MIR-142* (chr17:58,331,232–58,331,318 согласно GRCh38/hg38), расположенным на 17q22. Ее биогенез начинается с транскрипции с помощью РНК-полимеразы II гена — хозяина данной микроРНК *MIR142HG*, несущего информацию о последовательности длинной нкРНК Lnc-TSPOAP1-1 [24]. В активации принимают участие такие факторы транскрипции, как Runx1, C/EBPβ и C/EBPβ, а в подавлении — p300 и MAPK [24]. На основании результатов исследований мезенхимальных и гемопоэтических клеток показано, что длина *MIR-142* составляет 1636 нуклеотидов, при этом сайт начала транскрипции и проксимальный сайт полиаденилирования расположены на отметках –1205 и +431 соответственно [25].

Первичный транскрипт miR-142 подвергается процессам эспирования и полиаденилирования — присоединения на 5'-конце одного или нескольких модифицированных нуклеотидов и большого числа остатков аденозинмонофосфата (поли(А)-хвоста) к 3'-концу соответственно, что обеспечивает стабильность молекулы и защиту от деградации [26]. В ядре клетки pri-miR-142 длиной 87 нуклеотидов расщепляется комплексом белков DGCR8/Drosha с образованием

шпилечной структуры предшественницы микроРНК pre-miR-142, которая высвобождается в цитоплазму с помощью белка Exportin-5. В цитоплазме pre-miR-142 обрабатывается с помощью DICER до получения дуплекса зрелых микроРНК. Зрелая miR-142-3p имеет длину 23 нуклеотида, тогда как miR-142-5p — 21 нуклеотид.

В ходе биогенеза большинства микроРНК в сайленсинге (подавлении экспрессии на посттранскрипционном уровне) специфичных мРНК-мишеней, как правило, участвует одна из зрелых цепей, в то время как другая разрушается [26]. Уникальной особенностью miR-142 является то, что зрелые цепи miR-142-3p и miR-142-5p являются высококонсервативными у позвоночных и играют активную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов и, следовательно, могут быть обе включены в комплексы РНК-индуцированного сайленсинга (RNA-induced silencing complex, RISC) в клетке [24, 27].

Ключевые последовательности miR-142-3p и miR-142-5p (первые 7–8 нуклеотидов зрелой микроРНК, которые являются сайтами таргетирования) могут распознавать общие мишени, но во многих случаях эти 2 цепи независимо модулируют различные мРНК [28].

Роль miR-142 в гемопоэзе

Установлено, что miR-142 находится на вершине регуляторной иерархии, контролирующей гематоэндотелиальное программирование, и является единственной микроРНК, которая способствует появлению линии стволовых кроветворных клеток из гемангиобластов во время эмбрионального развития [29].

Несмотря на то что miR-142 определяется в головном мозге, сердце, костной ткани, паренхиматозных органах, коже и др., наибольшие ее уровни наблюдаются в гемопоэтических тканях [27, 30, 31]. По этой причине данная микроРНК считается специфичной для клеток кроветворения, где ее экспрессия строго контролируется, что способствует, с одной стороны, ограничению чрезмерной пролиферации, а с другой — надлежащей дифференцировке и функционированию клеточных элементов, происходящих из гемопоэтических стволовых клеток [24].

Несмотря на то что miR-142 впервые была обнаружена в стволовых кроветворных клетках, основная доля экспрессии в гемопоэтических тканях приходится на зрелые элементы [21, 32].

Поскольку miR-142 регулирует дифференцировку и функцию мегакариоцитов, эритроцитов, дендритных и лимфоидных клеток, последствиями нарушения ее регуляции являются различные дефекты гемопоэза и иммунной системы [15, 16, 24, 27, 33]. В частности, данная микроРНК является ключевой в контроле пролиферации и последовательных стадий развития Т-лимфоцитов в тимусе и необходима для поддержания гомеостаза Т-клеток [16]. Установлено, что экспрессия miR-142-5p снижена в CD4⁺-Т-клетках пациентов с системной красной волчанкой по сравнению

со здоровыми контрольными группами и повышена в животных моделях рассеянного склероза, что позволяет предположить ее роль в развитии аутоиммунных заболеваний [34, 35].

Поскольку последовательность зрелой miR-142 идентична у мышей и людей, это привело к активному изучению функций данной микроРНК с использованием моделей на мышах [27]. Установлено, что у животных с гомозиготным нокаутом по *MIR-142* наблюдаются нарушения дифференцировки клеток иммунной системы, а развивающиеся фенотипы характеризуются тяжелой тромбоцитопенией, анемией, функциональными дефектами антигенпрезентирующих клеток, лимфоцитопенией за счет В-клеток с резким снижением уровня сывороточного иммуноглобулина [16, 36].

Результаты исследований на мышах с индуцированным дефицитом miR-142 показали, что она является центральной микроРНК, участвующей в В-клеточном лимфопоэзе [24]. Ее важность для формирования иммунологической толерантности и разнообразия антител, выживания, пролиферации В-клеток зародышевого центра и их дальнейшей дифференцировки дополнительно подтверждена в экспериментах с делецией гена *DICER* [37].

Спектр мишеней микроРНК, важных для патогенеза диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

МикроРНК miR-142 является регулятором важнейших клеточных процессов (пролиферация, дифференцировка, апоптоз, инвазия, метастазирование и др.) и связанных с ними сигнальных путей. По результатам исследований в области биоинформатики установлен потенциал miR-142 в регуляции экспрессии ключевых онкогенных молекул [25]. Ниже приведены онкосупрессорные механизмы с участием данной микроРНК, нарушение которых доказано в экспериментах и является значимым для развития ДВККЛ.

Контроль пролиферации и апоптоза

Данные биоинформационного анализа и экспериментальных исследований показали, что *MYC* и *BCL2* наряду с геном *XIAP* (X-linked inhibitor of apoptosis protein) являются мишенями как для miR-142-3p, так и для miR-142-5p, тогда как на *MCL1* нацелена только зрелая цепь miR-142-5p [38–40].

В настоящее время случаи ДВККЛ, в которых выявляется повышенная экспрессия *MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, выделяют в отдельную подгруппу double- и triple-expressor, а случаи с хромосомными транслокациями с участием данных генов — в группу лимфом высокой степени злокачественности с двойной или тройной перестройкой (double- и triple-hit) [41, 42]. *MYC* кодирует транскрипционный фактор, 2 других гена — антиапоптотические белки. Уровень *MYC* в клетках жестко регулируется на различных этапах, включая транскрипцию, трансляцию, стабильность и активность

мРНК, а также время жизни белка. Этот многоуровневый контроль над функцией MYC необходим для достижения надлежащей модуляции роста, дифференцировки, пролиферации, апоптоза клеток [43]. MYC считается одним из генов с наивысшим онкогенным потенциалом. Помимо транслокаций, его патологическая гиперэкспрессия может быть вызвана амплификацией гена, а также aberrантной активацией восходящих сигнальных путей, таких как NOTCH или JAK/STAT [43].

Избыточная экспрессия BCL2 часто наблюдается при ДВККЛ, приводит к блоку апоптоза в опухолевых клетках, связана с неблагоприятным прогнозом заболевания и является основанием для терапевтического применения у больных высокоселективного ингибитора BCL2 венетоклакса [44]. Экспрессия другого антиапоптотического белка того же семейства — MCL1 — также повышена при ДВККЛ, особенно часто при варианте опухоли из активированных В-клеток (ABC-подтип) и ассоциирована с резистентностью к стандартному лечению [45].

Контроль основных проонкогенных внутриклеточных сигнальных путей NF-κB, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, MAPK, NOTCH

Доказано, что при инициации и прогрессировании ДВККЛ происходит конститутивная активация ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая NOTCH, отвечающих за пролиферацию и выживание В-клеток. При этом установлено, что при ABC-подтипе ДВККЛ передача сигналов идет через тирозинкиназу Брутона и NF-κB, JAK/STAT, а также MAPK; при GCB-подтипе основное значение имеет PI3K/AKT/mTOR-путь. Результаты исследования роли PI3K/AKT/mTOR-пути при ДВККЛ в группе 5 клеточных линий и 100 клинических образцах лимфомы показали, что его активация имеет место в 52 % случаев и связана с низкой

выживаемостью пациентов [46]. Этот путь является важнейшим нисходящим паттерном передачи сигналов через BCR, регулирует пролиферацию, рост, апоптоз и клеточную миграцию [47, 48].

Доказанными мишенями miR-142-5p и miR-142-3p являются целый ряд важнейших белков-трансмисмиттеров или их субъединиц (табл. 1). Нарушение регуляции ими данных микроРНК может приводить к дерегуляции широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, направленных на контроль пролиферации и выживания В-клеток (рис. 1). Стратегия терапии ДВККЛ, в основе которой лежит нацеливание на участников данных внутриклеточных сигнальных путей, активно разрабатывается или уже применяется в терапии лимфом [46, 49].

Метаболическое перепрограммирование клеток и формирование иммуносупрессивной микросреды

Накопленные фактические данные указывают на то, что микроРНК играют важную роль в метаболизме злокачественных клеток: перепрограммируют метаболизм глюкозы, изменяют обмен жирных кислот и аминокислот [50]. Эффект Варбурга, заключающийся в перепрограммировании в опухолевых клетках метаболизма глюкозы с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, приводит к образованию из пирувата молочной кислоты и формированию кислой иммуносупрессивной микросреды в опухоли. При этом, в отличие от нормальных, опухолевые клетки способны пролиферировать в присутствии лактата [51].

Оценка метаболической активности опухолей с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, основана на способности злокачественных клеток с большей интенсивностью захватывать глюкозу. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, является стандартом

Таблица 1. Экспериментально доказанные мишени miR-142-5p и miR-142-3p

Table 1. Experimentally proven targets of miR-142-5p and miR-142-3p

Сигнальный путь Signaling pathway	Ген-мишень Target gene	Кодируемый белок Encoded protein	МикроРНК MicroRNA
NF-κB	<i>MALT1</i>	MALT1, каспазоподобная цистеиновая протеаза, которая необходима для активации NF-κB [52] MALT1, caspase-like cysteine protease that is necessary for the activation of NF-κB [52]	miR-142-5p
	<i>TNFRSF13C</i>	BAFF-R, мембранный рецептор, распознающий ключевой фактор выживания В-клеток BAFF и необходимый для неканонической активации NF-κB [53] BAFF-R, membrane receptor that recognizes BAFF — a key factor of B-cells survival and is necessary for NF-κB non-canonical activation [53]	
	<i>BCL10</i>	BCL10, ключевой адаптерный протеин, необходимый для активации NF-κB [54] BCL10, key adapter protein required for NF-κB activation [54]	
	<i>REL</i>	C-REL, одна из субъединиц NF-κB [55] C-REL, one of the NF-κB subunits [55]	

Окончание табл. 1
End of table 1

Сигнальный путь Signaling pathway	Ген-мишень Target gene	Кодируемый белок Encoded protein	МикроРНК MicroRNA
PI3K/АКТ/mTOR	<i>PIK3R1</i>	Регуляторные субъединицы PI3K I класса [56] Regulatory subunits of PI3K class I [56]	miR-142-5p; miR-142-3p
	<i>PIK3R3</i>		
	<i>PIK3R2</i>		miR-142-5p
	<i>PIK3R5</i>		miR-142-3p
	<i>PIK3CA</i>	Каталитические субъединицы PI3K I класса [56] Catalytic subunits of PI3K class I [56]	miR-142-5p
	<i>PIK3CB</i>		
	<i>PIK3CD</i>		
	<i>PIK3C2A</i>	Субъединицы PI3K II класса [56] PI3K subunits class II [56]	
	<i>PIK3C2B</i>		
	<i>PIK3C3</i>	Субъединица PI3K III класса [56] PI3K subunit class III [56]	
	<i>MTOR</i>	mTOR, протеинкиназа, которая является компонентом 2 различных комплексов: mTORC1 (контролирует синтез белка, рост и пролиферацию клеток) и mTORC2 (регулятор актинового цитоскелета, способствует выживанию клеток и прогрессированию клеточного цикла) [57] mTOR, protein kinase, which is a component of two different complexes: mTORC1 (controls protein synthesis, cell growth and proliferation) and mTORC2 (regulator of the actin cytoskeleton, promotes cell survival and cell cycle progression) [57]	miR-142-3p
MAPK	<i>MAPK1</i>	ERK2-протеинкиназа, активируется внеклеточными сигналами – в основном факторами роста [58] ERK2 protein kinase is activated by extracellular signals – mainly growth factors [58]	miR-142-5p
	<i>MAPK8</i>	Стресс-активируемые JNK-протеинкиназы, активируются цитокинами [58] Stress-activated JNK protein kinases are activated by cytokines [58]	
	<i>MAPK10</i>		
	<i>MAPK14</i>	p38 MAP-киназы, активируются при воздействии провоспалительных цитокинов и факторов роста [58] p38 MAP kinases, activated by pro-inflammatory cytokines and growth factors [58]	miR-142-3p
	<i>MAPK13</i>		
JAK/STAT [59]	<i>JAK2</i>	Янус-киназы, передающие сигналы от рецепторов цитокинов [58] Janus kinases that transmit signals from cytokine receptors [58]	miR-142-3p
	<i>JAK1</i>		
	<i>STAT1</i>	Белок, передающий сигнал в ядро и активирующий транскрипцию генов-мишеней [58] A protein that transmits a signal to the nucleus and activates transcription of target genes [58]	miR-142-5p
NOTCH [49]	<i>SPEN</i>	Корегулятор SPEN, необходим для NOTCH-зависимой активации большого числа генов, участвующих в энергетическом метаболизме и дифференцировке [49] SPEN co-regulator is necessary for NOTCH-dependent activation of a large number of genes involved in energy metabolism and differentiation [49]	miR-142-5p
	<i>NOTCH2</i>	Трансмембранные белки семейства NOTCH, принимающие участие во внутриклеточных путях передачи сигнала и регуляции взаимодействия между клетками [49] Transmembrane proteins of the NOTCH family involved in intracellular signaling pathways and regulation of cell-to-cell interactions [49]	
	<i>NOTCH3</i>		

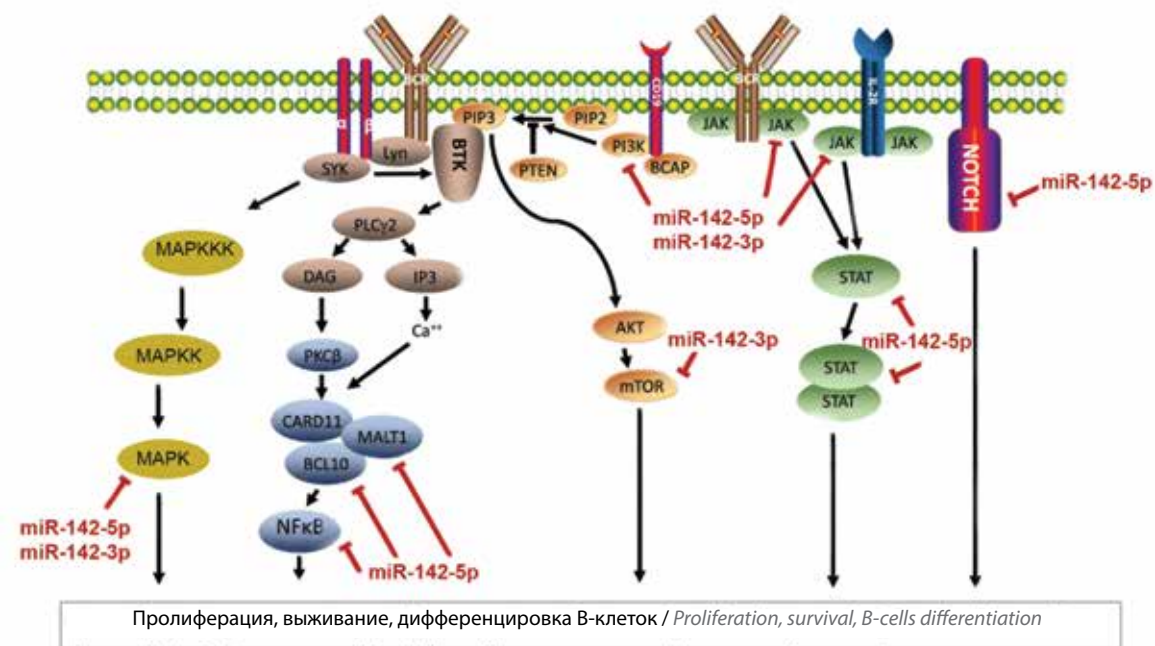


Рис. 1. Нацеливание miR-142 на участников внутриклеточных сигнальных путей, способствующих пролиферации и выживанию В-клеток (источник [47] с изменениями)

Fig. 1. Targeting miR-142 to intracellular signaling pathways that promote B cell proliferation and survival (modified from [47])

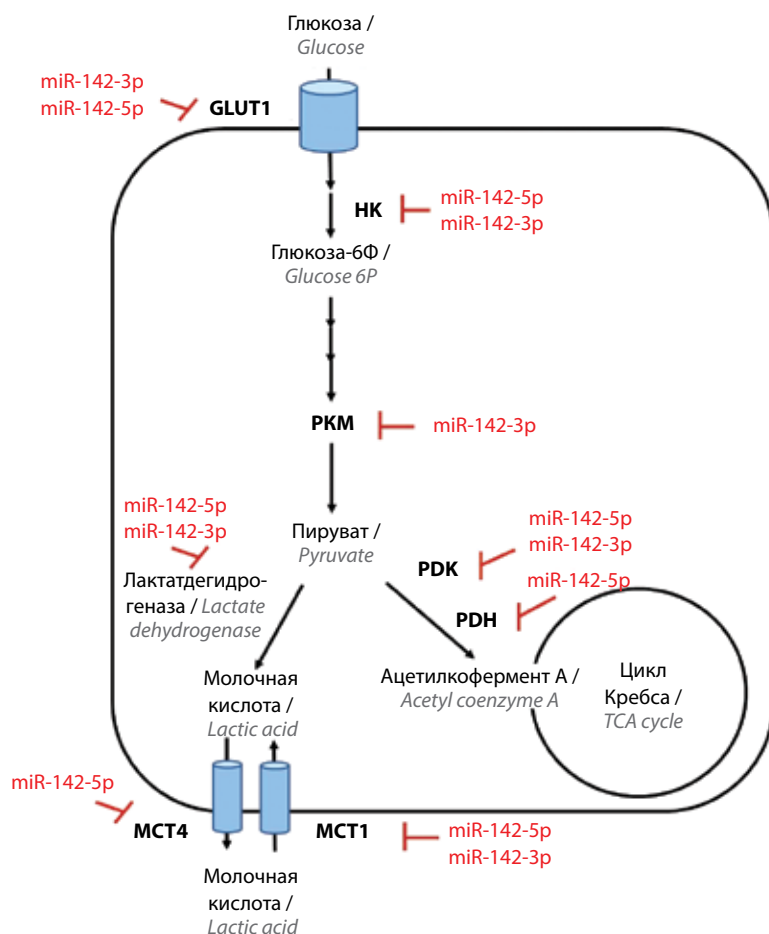


Рис. 2. Ингибирующее влияние miR-142 на аэробный гликолиз

Fig. 2. Inhibitory effect of miR-142 on aerobic glycolysis

визуализации для определения стадии лимфомы и оценки ответа на терапию ДВККЛ [60]. При этом показано, что высокие уровни транспортеров глюкозы GLUT1 и лактата МСТ1 через клеточную мембрану, а также гиперэкспрессия внутриклеточных ферментов аэробного гликолиза, например лактатдегидрогеназы LDHA и гексокиназы HK2, при ДВККЛ имеют неблагоприятное прогностическое значение [61–63].

Результаты анализа базы TarBase, которая содержит данные о более чем 2 млн экспериментально подтвержденных уникальных взаимодействиях микроРНК – мишень, показали, что miR-142 является важнейшей микроРНК, участвующей в отрицательной регуляции аэробного гликолиза за счет нацеливания на ключевые ферменты данного процесса (рис. 2, табл. 2) [38]. Становится понятно, что нарушение функционирования этой микроРНК будет оказывать многоуровневое влияние на активацию получения энергии клетками путем аэробного окисления глюкозы, что уже показано в ряде экспериментальных работ [50, 51].

Глюкоза и глутамин являются важными источниками энергии не только для опухолевых, но и для иммунных клеток, что приводит к конкуренции в питании между ними. Опухолевые клетки потребляют больше питательных веществ, что также приводит к дополнительному истощению иммунных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета.

Несмотря на то что при аэробном гликолизе вырабатывается меньше АТФ на каждую молекулу глюкозы, чем при окислительном фосфорилировании, он выгоден опухоли. В дополнение к АТФ быстро пролиферирующие злокачественные клетки испытывают высокую потребность в белках, мембранных фосфолипидах, нуклеиновых и жирных кислотах. Промежуточные продукты, которые вырабатываются клетками в результате аэробного гликолиза и катаболизма глутамата, обеспечивают субстраты для получения биологических макромолекул или их предшественников – незаменимых аминокислот, ацетилкофермента А, липидов, а также рибозы и других необходимых компонентов для биосинтеза нуклеотидов и быстрой репликации ДНК [51].

В связи с этим следует упомянуть, что доказанными в экспериментах мишенями miR-142-5p являются ключевой фермент катаболизма глутамина – глутаминаза, а также ряд ферментов метаболизма жирных кислот (см. табл. 2). Высокий уровень глутаминазы, которая разлагает глутамин на глутамат, является одним из признаков злокачественных клеток, а снижение ее уровня может подавлять не только рост клеток, но и характеристики стволовости [51].

Уклонение от иммунного надзора

МикроРНК являются важными регуляторами иммунных реакций и контролируют взаимодействие

Таблица 2. Нацеливание miR-142-5p и miR-142-3p на основные ферменты метаболического перепрограммирования опухолевых клеток [38]
Table 2. Targeting miR-142-5p and miR-142-3p to key enzymes of tumor cells metabolic reprogramming [38]

Ген-мишень Target gene	Кодируемый фермент Encoded enzyme	МикроРНК MicroRNA	Число экспериментов/ изученных клеточных линий Number of experiments/ studied cell lines
Катаболизм глутамата Catabolism of glutamate			
GLS	—	miR-142-5p	12/7
Метаболизм жирных кислот Fatty acid metabolism			
SQLE	Сквален монооксигеназа Squalene monooxygenase	miR-142-5p	2/2
CPT2	Карнитин пальмитоилтрансфераза 2 Carnitine palmitoyltransferase 2	miR-142-5p	3/3
		miR-142-3p	3/3
SCD	Стеароил-КоА-десатураза Stearoyl-CoA desaturase	miR-142-5p	5/5
		miR-142-3p	5/5
ACACA	Ацетил-КоА-карбоксилаза альфа Acetyl-CoA carboxylase alpha	miR-142-5p	9/7
ACLY	Цитратлиаза АТФ ATP citrate lyase	miR-142-5p	5/3

между иммунными и злокачественными клетками в микроокружении опухоли. Ряд из них способствуют прогрессированию онкологических заболеваний путем дерегуляции иммунных реакций против опухолевых клеток. Другие, напротив, способны активировать иммунную систему. Так, например, более 50 микроРНК, включая miR-142, вовлечены в регуляцию иммунных контрольных точек, а именно ось PD-1/PD-L1 (programmed death protein 1/programmed cell death ligand 1).

В работе М. Garcia-Lacarte и соавт. раскрыты тонкие механизмы создания сложной иммуносупрессивной среды за счет передачи сигналов PD-1/PD-L1 при ДВККЛ, в которой лимфомные клетки выживают и поддерживают пролиферацию, не только предотвращая цитотоксическую активность CD8⁺-Т-лимфоцитов, но и ослабляя контроль регуляторных Т-клеток и ограничивая противоопухолевые функции Т-лимфоцитов-хелперов [64]. Проводятся исследования ассоциации уровня PD-L1 с особенностями клинического течения ДВККЛ, а также оценка его прогностического и терапевтического потенциала [65, 66].

Ген *CD274*, кодирующий PD-L1, является прямой мишенью miR-142-5p [38]. На ген *HMGB1*, кодирующий ядерный белок-регулятор экспрессии различных генов, включая *CD274*, нацелены обе зрелые цепи miR-142 [67, 68]. При этом обратная зависимость между уровнем данной микроРНК и экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками показана при хроническом миелоидном лейкозе, раке шейки матки, молочной железы, легкого, глиобластоме и других злокачественных новообразованиях [67–70]. Нарушение функционирования miR-142, таким образом, также может способствовать уклонению опухолевых клеток ДВККЛ от иммунного надзора.

Также получены данные, что при солидных новообразованиях имеет место секреция miR-142 в составе экзосом, что приводит к истощению и ингибированию иммунного ответа, опосредованного CD8⁺-Т-клетками [71]. До настоящего времени не сообщалось об экзосомальном высвобождении miR-142 из нормальных В-клеток или В-клеточных лимфом, однако предполагается, что такая секреция может иметь место и способствует ускользанию ДВККЛ от иммунного надзора со стороны организма-хозяина [24, 72].

Наконец, в экспериментах с клетками ДВККЛ установлено, что важнейшим эффектом нокаута гена *MIR-142* является нарушение экспрессии белков, необходимых для МНС-I-зависимой презентации антигенов, что в норме обеспечивает обнаружение и уничтожение Т-киллерами и NK-клетками инфицированных или злокачественных клеток [6, 36, 73].

Таким образом, нарушение функции miR-142 при ДВККЛ по различным механизмам обеспечивает уход опухоли от распознавания и уничтожения иммунными клетками, тем самым способствуя прогрессированию лимфомы и снижая потенциальную эффективность иммунотерапии [74].

Вирусная инфекция Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – гамма-герпесвирус человека, которым заражено более 95 % взрослого населения во всем мире. Длительная персистенция вируса частично обеспечивается за счет латентно инфицированных В-клеток памяти [75]. Данному инфекционному агенту отводится важная роль в патогенезе ряда лимфо-пролиферативных заболеваний, а именно лимфом Ходжкина, Беркитта, первичной лимфомы центральной нервной системы, ДВККЛ, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы и некоторых других [76]. Все больше данных свидетельствуют о том, что ключевым фактором лимфогенеза в данных случаях является литическая репликация этого вируса [77, 78].

В работе Y. Chen и соавт. выполнен геномный скрининг с применением CRISPR в ВЭБ-положительных клетках лимфомы Беркитта для выявления ключевых регуляторов перехода вируса из латентного состояния в литический цикл. Из более чем 1500 изученных микроРНК человека именно miR-142 была идентифицирована как мощный регулятор сохранения латентного состояния ВЭБ. В эксперименте подавление miR-142 приводило к быстрой реактивации вируса в инфицированных клетках в ответ на внешние триггеры, что сопровождалось значительным повышением уровня литических вирусных белков [79].

Уровень miR-142 в первичных опухолевых образцах ДВККЛ в зависимости от статуса инфицированности вирусом ранее не изучался, но на клеточных линиях НК/Т-клеточной лимфомы и лимфомы Беркитта было обнаружено, что экспрессия miR-142 снижена в ВЭБ-положительных клетках по сравнению с ВЭБ-отрицательными случаями, однако, с чем связано это снижение, пока не установлено [72, 80]. В связи с этим следует упомянуть, что точечная мутация в *MIR-142* была описана в клеточной линии ВЭБ-положительной лимфомы Беркитта Raji, однако остается неясным, влияет ли она на экспрессию и/или функцию микроРНК в этих клетках [81]. При исследовании уровня miR-142-3p и miR-142-5p в нескольких ВЭБ-положительных и ВЭБ-отрицательных лимфобластоидных клеточных линиях и клеточных линиях ДВККЛ и лимфомы Беркитта не обнаружено существенных различий в зависимости от инфицированности вирусом [79].

Диссеминация лимфомы

Одним из эффектов нокаута *MIR-142* в клетках ДВККЛ является снижение экспрессии ряда белков, участвующих в межклеточной адгезии. Их пониженные уровни ассоциированы с большим потенциалом лимфомных клеток к диссеминации [6].

Имеются данные о том, что дерегуляция miR-142 вызывает дезорганизацию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это является ключевым фактором в вовлечении центральной нервной системы при лимфомах и лейкозах [82–84]. Созданы модели, в которых доказана ключевая роль данной микроРНК в регуляции

целостности и проницаемости ГЭБ, а именно показаны увеличение трансэндотелиального электрического сопротивления, снижение уровня пероксидазы хрена, а также проницаемости эндотелия сосудов головного мозга в ответ на увеличение уровня miR-142-3p [85]. В экспериментах установлена прямая корреляция уровня miR-142-3p с экспрессией белков плотных контактов, определяющих структурную и функциональную целостность эндотелиального барьера сосудов центральной нервной системы: ZO-1, окклюдина и клаудина-5 [85].

При этом гиперэкспрессия miR-142-3p также может восстанавливать поврежденный ГЭБ путем ингибирования сигнального пути p38/MAPK/JNK, играющего ключевую роль в гомеостазе тканей и участвующего в контроле выживания и миграции клеток [85].

Также miR-142 значительно снижает экспрессию TIM-1 в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга человека [82]. Последний является гликопротеином клеточной поверхности, который участвует в регуляции функции эндотелия на уровне ГЭБ, опосредует взаимосвязь между лимфоидными и эндотелиальными клетками и последующее перемещение лимфоцитов по сосудистому эндотелию [83].

Особенности экспрессии miR-142 при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Имеется ряд важных наблюдений, касающихся особенностей экспрессии miR-142 при ДВККЛ. Во-первых, установлено, что в клетках лимфом, происходящих из клеток зародышевого центра лимфатического узла, а именно лимфомы Беркитта и GCB-подтипа ДВККЛ, уровни miR-142-3p и miR-142-5p значительно выше, чем в клетках лимфобластоидной природы, полученных от различных доноров [79]. При сравнении экспрессии данной микроРНК в первичных образцах пациентов с лимфомами обнаружено, что уровень miR-142-5p при ДВККЛ был в 2,3 раза выше, чем при лимфоме Беркитта [86].

Во-вторых, профилирование микроРНК в клеточных линиях ДВККЛ U2932, SUDHL5 показало высокие уровни как miR-142-3p, так и miR-142-5p в общем количестве микроРНК и значительное их увеличение в связи с белком Ago-2 в составе RISC-комплекса, что позволяет расценивать обе зрелые цепи как биологически высокоактивные в анализируемых клетках [6, 87]. Подтверждением данного факта являются результаты эксперимента с применением CRISPR/Cas9 в 2 других линиях ДВККЛ GCB-подтипа, а именно BJAB и SUDHL4, в которых выявлено значительное изменение протеома клеток в результате нокаута гена *MIR-142* [6].

Наконец, уровень экспрессии miR-142 при ДВККЛ, определяемый методами секвенирования нового поколения, характеризуется выраженной гетерогенностью, и если в недавно опубликованном метаанализе, включающем около 2,5 тыс. случаев солидных опухо-

лей, было показано, что существует значимая взаимосвязь между высокой экспрессией miR-142 и повышенными показателями общей выживаемости больных, то с более высокими показателями выживаемости пациентов с ДВККЛ, получающих терапию по протоколу R-CHOP, ассоциирована низкая экспрессия miR-142 [32, 88, 89].

Возникает вопрос: с чем связаны различия в уровне описываемой онкосупрессорной микроРНК при ДВККЛ и неблагоприятное прогностическое значение ее гиперэкспрессии при данном заболевании? Ответ на него может заключаться в особенностях молекулярно-генетических нарушений *MIR-142* в лимфомных клетках.

Молекулярно-генетические нарушения miR-142 при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Мутации в генах биогенеза микроРНК

Регуляция биогенеза микроРНК сложна, жестко контролируется и может быть нарушена различными факторами, такими как мутации или эпигенетические модификации. Уровень экспрессии данных молекул является результатом транскрипции и последующего биогенеза, в котором участвует большое число белков. К белкам ядерного этапа относятся SMAD2/4, FUS, SRSF3, DROSHA, DGCR8, DDX5/17 и GSK3B; экспорт в цитоплазму обеспечивают XPO5 и RAN; цитоплазматический этап биогенеза требует активности белков DICER1, TARBP2, PRKRA, ADAR, KHSRP, LIN28A/B, TUT4/7, DIS3L2, а обеспечение функционирования микроРНК — TNRC6A, AGO1/2/3/4, FMR1, MOV10, GEMIN4 [90].

Сообщалось, что частота мутаций в некоторых из генов, кодирующих данные белки, специфически и значительно возрастает при определенных видах рака. Однако результаты анализа данных секвенирования всего экзона 37 парных опухолевых и нормальных образцов больных ДВККЛ проекта TCGA (the Cancer Genome Atlas, Атлас генома рака) показали наличие мутаций в 7 генах (*TNRC6A*, *MOV10*, *DGCR8*, *DIS3L2*, *GEMIN4*, *LIN28B* и *RAN*), что в общей сложности составило 16 % случаев [91].

По данным анализа результатов высокопроизводительного секвенирования 1295 образцов ДВККЛ, представленных в базе данных cBioPortal for Cancer Genomics, только в 6,9 % образцов обнаружены аберрации (мутации и хромосомные нарушения) генов биогенеза микроРНК. Из них нарушения, которые предположительно являются драйверами опухолевого процесса (миссенс-, нонсенс-мутации и др.), выявлены лишь в небольшом числе случаев, наиболее часто — в гене *DICER1* (1,9 %): 19 случаев миссенс-мутаций, 4 глубоких делеции и 1 мутация со сдвигом рамки считывания [90]. Однако миссенс-мутации, обнаруженные в *DICER1*, рассматриваются как варианты неизвестного значения, их потенциальным эффектом может быть

нарушение основного биогенеза микроРНК, но, чтобы доказать это, требуются дополнительные исследования.

Мутации в гене *MIR-142* и их функциональный эффект

До недавнего времени изменениям в нуклеотидной последовательности генома за пределами расположения генов, кодирующих белки, уделялось очень мало внимания. В связи с этим данные о частоте, структурном и функциональном влиянии соматических или зародышевых вариантов микроРНК только начинают накапливаться [92]. В доступной литературе имеются единичные описания спектра мутаций генов микроРНК, которые обнаружены как на уровне ДНК, так и на уровне РНК в образцах ДВККЛ.

Мутации в участках гена, кодирующих последовательность зрелых цепей miR-142 или их предшественников, впервые были выявлены при ДВККЛ [15]. В частности, в наборах данных высокопроизводительного секвенирования с большой глубиной покрытия, полученных в рамках крупных проектов по геномике рака, в 37 образцах ДВККЛ были описаны 36 мутаций в генах микроРНК. Большинство из них (92,7 %) являлись однонуклеотидными заменами, еще 2,8 % — вставками нуклеотидов. В то же время в 40,5 % образцов не обнаружено мутаций ни в одном из генов микроРНК. Среди рекуррентно мутированных при ДВККЛ описаны гены *MIR-1324* и *MIR-142* [81]. В работе других авторов, посвященной ДВККЛ, при анализе 56 образцов лимфомы мутации в генах микроРНК, отличных от miR-142, не наблюдались [93].

В группе 19 образцов ДВККЛ обнаружены мутации только в генах 3 микроРНК, а именно miR-142, miR-612 и miR-4322 [17].

Установлено, что мутированный статус гена *MIR-142* встречается при ДВККЛ с очень высокой частотой — 12–20 % [17, 18, 93, 94]. При этом, по данным литературы, ни при каком другом варианте гемобластоза или солидной опухоли не выявлено столь же частых мутаций в *MIR-142* или других генах микроРНК [6]. Мутации *MIR-142* могут редко обнаруживаться в единичных случаях фолликулярной лимфомы, хронического лимфолейкоза, острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома [17, 95–99].

В недавнем обзоре были обобщены имеющиеся данные о мутациях в гене *MIR-142* при гемобластозах [24]. Обращает на себя внимание следующий факт: при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме все описанные к настоящему моменту мутации локализованы исключительно в области ключевой последовательности miR-142-3p, что дополнительно подтверждается данными литературы [100]. При хроническом лимфоидном лейкозе в подавляющем большинстве случаев мутации затрагивают последовательность miR-142-5p, при фолликулярной лимфоме — miR-142-3p, тогда как при ДВККЛ изменения отличаются большим разнообразием и широко рассредоточены по последовательности гена (рис. 3).

Необходимы проведение экспериментальных исследований, а также разработка новых методов статистической и биоинформатической обработки, чтобы улучшить понимание влияния генетических вариантов в гене *MIR-142* при ДВККЛ [90]. Однако уже сейчас



Рис. 3. Распределение мутаций по последовательности miR-142 в первичных опухолевых образцах больных (источник [24] с изменениями). Кругами с буквами обозначены нуклеотиды молекулы-предшественницы микроРНК: синие — последовательность miR-142-5p; зеленые — miR-142-3p; красные — ключевые последовательности зрелых микроРНК. Цифрами обозначено число мутаций в каждом положении при различных вариантах гемобластозов

Fig. 3. The distribution of mutations according to the miR-142 sequence in primary tumor samples of patients (modified from [24]). Circles with letters denote the nucleotides of the microRNA precursor molecule: blue — miR-142-5p sequence; green — miR-142-3p; and the key sequences of mature microRNAs are represented by red circles. The number of mutations in each position in different types of hemoblastoses is indicated by numbers

понятно, что прямым эффектом изменения ключевой последовательности miR-142 является изменение ее взаимодействия с целевыми мРНК.

Согласно современным представлениям, микроРНК регулируют более 60 % всех генов человека, кодирующих белок, а каждая микроРНК может участвовать в регуляции более 100 генов [24]. Как описано выше, miR-142 отличается ее нацеливание на очень широкий круг онкогенных мРНК-мишеней, значимых для развития ДВККЛ. Однако данные miRDB — онлайн-базы для прогнозирования мишеней микроРНК — позволяют предполагать, насколько обширным может быть вовлечение miR-142 в контроль внутриклеточных процессов: зрелая цепь miR-142-3p потенциально нацелена на 418 мРНК-мишеней, тогда как miR-142-5p — на 1133 [101, 102].

Поскольку взаимодействия микроРНК и мРНК требуют соблюдения правила комплементарности нуклеотидов, результатом изменения ключевой последовательности микроРНК может быть утрата способности ингибировать канонические мРНК-мишени. Однако данный тип замен может быть лишь условно отнесен к loss of function мутациям [6, 103]. Большинство таких неточных взаимодействий могут сохранять слабую репрессивную активность [16]. В то же время у молекулы микроРНК появляется возможность связывания с неканоническими мишенями, что позволяет отнести их к мутациям типа gain of function [15].

Поскольку структура мРНК имеет ключевое значение для функционирования данных молекул, еще более непредсказуемыми могут быть изменения последовательности в других частях гена, включая мутации в сайтах расщепления DROSHA/DICER1. Их потенциальным результатом являются изменения в процессах транскрипции, биогенеза и стабильности микроРНК [92]. Так, предшественники микроРНК имеют структуру шпильки, в которой выделяют стволую часть и петлю. При этом изменение формы шпильки будет отражаться на ходе биогенеза зрелых молекул [1].

Более того, совсем недавно было показано, что мутации могут изменять эффективность включения микроРНК в комплекс RISC; изменения в одной из зрелых цепей могут приводить к изменению уровня второй зрелой цепи miR-142, а также потенциально нарушать взаимодействия с РНК-«губками», которые адсорбируют микроРНК и таким образом подавляют их активность [26, 103–106].

Хромосомные поломки с участием *MIR-142*

Хромосомные транслокации, ассоциированные с лимфомами, инициирующие опухолевую трансформацию лимфоцитов, образуются в результате ошибок репарации двухцепочечных разрывов ДНК [107, 108]. Результаты недавних исследований показали, что ген *MIR-142* является мишенью для хромосомных транслокаций при В-клеточных лимфомах человека [109]. Интересны описанные в литературе случаи ДВККЛ

и В-клеточных лейкозов с хромосомной транслокацией t(8;17)(q24;q22), которая приводит к усилению регуляции *MYC* при его попадании под влияние промотора *MIR-142* [107, 109]. Другим следствием данной транслокации являлась гиперэкспрессия как pri-miR-142, так и miR-142-3p и miR-142-5p в опухолевых клетках [109].

Аналогичные механизмы работают и при лимфогенезе у мышей. Установлено, что у мышей ген *MIR-142* картирован на 11-й хромосоме, а ген *MYC* — на 15-й. При этом у данных животных при неходжкинских лимфомах часто встречается t(11;15), также вызывающая появление химерного гена, содержащего промотор *MIR-142*, и кодирующая область *MYC*, что приводит к избыточной экспрессии *MYC* на уровнях, близких обнаруживаемым в плазмцитоме S107, которая имеет перестройку *MYC:IGH*.

Кариотипирование широко используется в гематологии и является основным методом, применяемым для поиска и характеристики хромосомных аномалий при ДВККЛ. В связи с этим проанализированы данные из базы Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer по хромосомным aberrациям и слияниям генов при раке, которая содержит сведения о 1617 случаях ДВККЛ с цитогенетическими аномалиями [110]. Установлено, что моносомия по 17-й хромосоме имеет место в 9 % случаев, делеции 17q22 (локус расположения гена *MIR-142*) и t(8;17)(q24;q22) встречаются лишь в 0,06 % случаев каждая, тогда как трисомия 17-й хромосомы и дупликация 17q22 — в 2,3 и 0,12 % случаев соответственно (рис. 4). Представляется, что в пересчете на все случаи заболевания, включая варианты без цитогенетических aberrаций, полученные значения еще менее существенны.

Вместе с тем установлен факт компенсаторной реакции клеток *in vivo* в виде сверхэкспрессии оставшегося аллеля *MIR-142* после делеции 2-й копии гена [24]. Все эти данные свидетельствуют о том, что хромосомные перестройки с участием гена *MIR-142* могут играть определенную роль в развитии ДВККЛ.

Эпигенетическая регуляция гена *MIR-142*

Аберрантная экспрессия ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) является плохим прогностическим фактором при злокачественных новообразованиях [111]. При определении экспрессии данных ферментов при ДВККЛ показано, что уровень метилтрансфераз, в частности DNMT1 и DNMT3B, в опухолевой ткани значительно выше, чем в лимфоидной ткани здоровых лиц контрольной группы; более того, имеет место корреляция высокого уровня DNMT1 со снижением показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [112, 113].

С одной стороны, известно, что miR-142 нацелена на DNMTs [38]. По результатам интегративного анализа данных изучения генома, метилома и транскриптома опухолевых клеток выявлено, что miR-142 является маркером специфической подгруппы раков

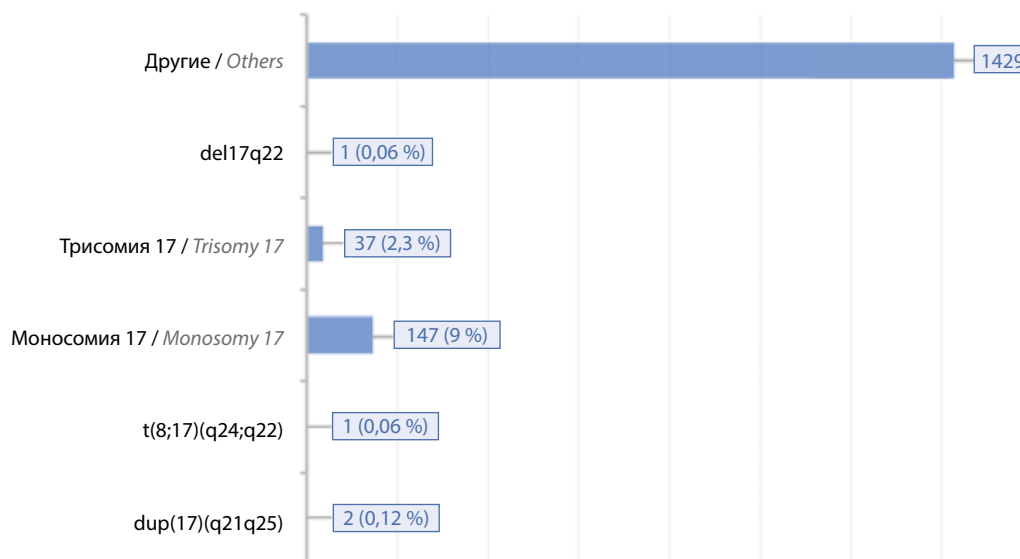


Рис. 4. Цитогенетические aberrации у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой по данным Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer [110]

Fig. 4. Cytogenetic aberrations in patients with diffuse large B-cell lymphoma according to Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer [110]

с накоплением событий метилирования, вызывающих прогрессирующую потерю межклеточной адгезии [111]. С другой стороны, установлено, что промоторная область *MIR-142* человека содержит CpG-островки, что позволяет предположить наличие эпигенетической регуляции экспрессии кодируемой им микроРНК [111]. В доказательство этого выявлены выраженные различия в уровне их метилирования в фибробластах и недифференцированных индуцированных плюрипотентных стволовых клетках. При этом обработка фибробластов 5-аза-2'-дезоксцитидином значительно повышала экспрессию *miR-142-3p* и снижала метилирование в CpG-мотивах [113].

Однако данные о статусе метилирования *MIR-142* при новообразованиях человека, включая ДВККЛ, отсутствуют [114, 115].

Заключение

Многие регуляторные взаимодействия микроРНК — мишень относятся к сложным разветвленным регуляторным сетям с системой прямых и обратных связей, которые обеспечивают точное функционирование, несмотря на неисправность одного из узлов сети. Именно поэтому, согласно данным множества экспериментов, нарушение всех взаимодействий единственной микроРНК с мРНК-мишенями путем повреждения локуса кодирующего ее гена в подавляющем большинстве случаев не имеет драматических фенотипических последствий. Для их возникновения требуется одновременно нарушить работу нескольких микроРНК [116].

Уникальность *miR-142* заключается в следующем. Нокаут гена *MIR-142* во время эмбрионального развития приводит к полному отсутствию формирования

плюрипотентных стволовых кроветворных клеток из гемангиобластов, тогда как во взрослом организме — к развитию фенотипов, характеризующихся тяжелой тромбоцитопенией, анемией, функциональными и количественными дефектами антигенпрезентирующих, Т- и В-клеток [16, 29].

Приведенные в настоящем обзоре сведения указывают на крайнюю уязвимость и важность *miR-142*, участвующей в патогенезе ДВККЛ. Мишенями *miR-142-5p* и *miR-142-3p* является большое число ключевых регуляторных генов В-лимфопоэза. В соответствии с данными литературы описываемая микроРНК обладает широким спектром опухоль-супрессорных функций за счет нацеливания на ряд важнейших протоонкогенов, утрата контроля над которыми способствует усилению пролиферации, блоку апоптоза, активации сигнальных путей выживания В-лимфоцитов, метаболическому перепрограммированию, созданию иммунносупрессивной микросреды и иммунному избеганию, а также диссеминации опухолевых клеток.

Тот факт, что эффектом нокаута *MIR-142*, помимо повышения уровня ряда проонкогенов, обнаруживается относительно большое число белков с пониженной экспрессией, дополнительно подтверждает, что *miR-142* является важной частью широкой сети регуляторных механизмов клеточной экспрессии [6].

При анализе молекулярно-генетических механизмов нарушения функционирования *miR-142* в клетках ДВККЛ становится понятно отсутствие противоречия между онкосупрессорной функцией данной микроРНК в норме и сведениями о ее гиперэкспрессии и высокой функциональной активности (увеличение Ago2-содержащих комплексов RISC) в опухолевых лимфоцитах, а также ассоциации гиперэкспрессии

miR-142 с неблагоприятным прогнозом при стандартном лечении больных лимфомой по протоколу R-CHOP [6].

Установлено, что наиболее частым механизмом дерегуляции miR-142 являются мутации в гене *MIR-142*, которые могут встречаться в каждом 5-м случае заболевания. Следует упомянуть важнейшее свойство этих мутаций. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана их достаточность для развития лимфопролиферативного заболевания [15, 103]. Например, в животных моделях генерация с применением CRISPR-Cas9 точечной мутации *MIR-142* 55A>G в ключевой последовательности miR-142-3p без дополнительных нарушений на уровне нуклеотидной последовательности генома приводила к формированию острого Т-лимфобластного лейкоза. По данным анализа экспрессионных профилей клеток с данной мутацией и без таковой, установлены активация гена *MYC* и mTORC1-сигнального пути, усиливающих пролиферативный потенциал, а также угнетение генов, ответственных за апоптоз и дифференцировку миелоидных и лимфоидных клеток [15]. Вместе с тем для развития острого миелоидного лейкоза мутациям miR-142 требуется синергическое взаимодействие с другими драйверами опухолевого процесса, например мутациями *IDH2* [99, 103].

Наряду с частым возникновением мутаций *MIR-142* с потерей и приобретением функций, большинство описанных изменений последовательности данного гена при ДВККЛ, по всей видимости, изменяют биогенез зрелых молекул miR-142, нарушая термодинамические свойства молекул-предшественниц [104, 117]. Если характеристика ключевой последовательности имеет значение для специфичности выбора мРНК-мишени, то термодинамические свойства микроРНК определяют функциональность молекулы, влияя на скорость и избирательность включения той или иной зрелой цепи в RISC, а также ее диссоциации от мишени после выполнения сайлесинга [104]. Дополнительный уровень сложности в отношении регуляции генов микроРНК в клетках появился с получением данных о том, что гиперэкспрессия одной из них может приводить к механической замене других микроРНК в комплексах RISC [6].

Вместе с тем в опухолевой ткани ДВККЛ как делеция при мутантном статусе, так и амплификация потенциально выгодны.

Необходимы дополнительные исследования роли нарушения копийности *MIR-142* в развитии ДВККЛ, механизмов их формирования в опухолевой ткани лимфомы, а также связанных с этим явлением эффектов. Вопрос статуса метилирования данного гена при ДВККЛ нуждается в отдельном изучении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheng M., Zhu Y., Yu H. et al. Non-coding RNA notations, regulations and interactive resources. *Funct Integr Genomics* 2024;24(6):217. DOI: 10.1007/s10142-024-01494-w
- Di Bella S., La Ferlita A., Carapezza G. et al. A benchmarking of pipelines for detecting ncRNAs from RNA-Seq data. *Brief Bioinform* 2020;21(6):1987–98. DOI: 10.1093/bib/bbz110
- Marguerat S., Bähler J. RNA-seq: from technology to biology. *Cell Mol Life Sci* 2010;67(4):569–79. DOI: 10.1007/s00018-009-0180-6
- Saliminejad K., Khorram Khorshid H.R., Soleymani Fard S., Ghaffari S.H. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5451–65. DOI: 10.1002/jcp.27486
- Acunzo M., Romano G., Wernicke D., Croce C.M. MicroRNA and cancer – a brief overview [published correction appears in *Adv Biol Regul* 2015;58:53]. *Adv Biol Regul* 2015;57:1–9. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.09.013
- Menegatti J., Nakel J., Stepanov Y.K. et al. Changes of protein expression after CRISPR/Cas9 knockout of miRNA-142 in cell lines derived from diffuse large B-cell lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):5031. DOI: 10.3390/cancers14205031
- Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(1):5–18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99
- Tan Y.F., Chen Z.Y., Wang L. et al. MiR-142-3p functions as an oncogene in prostate cancer by targeting FOXO1. *J Cancer* 2020;11(6):1614–24. DOI: 10.7150/jca.41888
- Yang L., Wang Z.F., Wu H., Wang W. miR-142-5p improves neural differentiation and proliferation of adipose-derived stem cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(6):2097–107. DOI: 10.1159/000495054
- Bandrés E., Cubedo E., Agirre X. et al. Identification by real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer* 2006;5:29. DOI: 10.1186/1476-4598-5-29
- Fu Y., Sun L.Q., Huang Y. et al. miR-142-3p inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating HMGB1 gene expression. *Curr Mol Med* 2018;18(3):135–41. DOI: 10.2174/1566524018666180907161124
- Mansoori B., Mohammadi A., Ghasabi M. et al. miR-142-3p as tumor suppressor miRNA in the regulation of tumorigenicity, invasion and migration of human breast cancer by targeting Bach-1 expression. *J Cell Physiol* 2019;234(6):9816–25. DOI: 10.1002/jcp.27670
- Wang Z., Liu Z., Fang X., Yang H. MiR-142-5p suppresses tumorigenesis by targeting PIK3CA in non-small cell lung cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017;43(6):2505–15. DOI: 10.1159/000484459
- Zhang X., Yan Z., Zhang J. et al. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection. *Ann Oncol* 2011;22(10):2257–66. DOI: 10.1093/annonc/mdq758
- Kawano S., Araki K., Bai J. et al. A gain-of-function mutation in microRNA 142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice. *Cancer Sci* 2023;114(7):2821–34. DOI: 10.1111/cas.15794
- Mildner A., Chapnik E., Varol D. et al. MicroRNA-142 controls thymocyte proliferation. *Eur J Immunol* 2017;47(7):1142–52. DOI: 10.1002/eji.201746987
- Hezaveh K., Kloetgen A., Bernhart S.H. et al. Alterations of microRNA and microRNA-regulated messenger RNA expression in germinal center B-cell lymphomas determined by integrative sequencing analysis. *Haematologica* 2016;101(11):1380–9. DOI: 10.3324/haematol.2016.143891
- Morin R.D., Assouline S., Alcaide M. et al. Genetic landscapes of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(9):2290–300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2123

19. Soltani S., Zakeri A., Tabibzadeh A. et al. A review on EBV encoded and EBV-induced host microRNAs expression profile in different lymphoma types. *Mol Biol Rep* 2021;48(2):1801–17. DOI: 10.1007/s11033-021-06152-z
20. PLOS ONE editors. Expression of concern: overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2023;18(1):e0278797. DOI: 10.1371/journal.pone.0278797
21. Dahlhaus M., Roelf C., Ruck S. et al. Expression and prognostic significance of hsa-miR-142-3p in acute leukemias. *Neoplasma* 2013;60(4):432–8. DOI: 10.4149/neo_2013_056
22. Bellon M., Lepelletier Y., Hermine O., Nicot C. Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood* 2009;113(20):4914–7. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189845
23. Lv M., Zhang X., Jia H. et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor- α and cAMP/PKA pathways. *Leukemia* 2012;26(4):769–77. DOI: 10.1038/leu.2011.273
24. Huang W., Paul D., Calin G.A., Bayraktar R. miR-142: a master regulator in hematological malignancies and therapeutic opportunities. *Cells* 2023;13(1):84. DOI: 10.3390/cells13010084
25. Pahlavan Y., Mohammadi Nasr M., Dalir Abdolahinia E. et al. Prominent roles of microRNA-142 in cancer. *Pathol Res Pract* 2020;216(11):153220. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153220
26. Schwarzenbach H., Nishida N., Calin G.A., Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(3):145–56. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.5
27. Anandagoda N., Willis J.C., Hertweck A. et al. microRNA-142-mediated repression of phosphodiesterase 3B critically regulates peripheral immune tolerance. *J Clin Invest* 2019;129(3):1257–71. DOI: 10.1172/JCI124725
28. Shrestha A., Mukhametshina R.T., Taghizadeh S. et al. MicroRNA-142 is a multifaceted regulator in organogenesis, homeostasis, and disease. *Dev Dyn* 2017;246(4):285–90. DOI: 10.1002/dvdy.24477
29. Nimmo R., Ciau-Uitz A., Ruiz-Herguido C. et al. MiR-142-3p controls the specification of definitive hemangioblasts during ontogeny. *Dev Cell* 2013;26(3):237–49. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.06.023
30. GeneCaRNA. The human ncRNA GENE DATABASE. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR142&keywords=mir-142>
31. Landgraf P., Rusu M., Sheridan R. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007;129(7):1401–14. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.040
32. Liu R., Zheng S., Yu K. et al. Prognostic value of miR-142 in solid tumors: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2021;41(2):BSR20204043. DOI: 10.1042/BSR20204043
33. Rivkin N., Chapnik E., Mildner A. et al. Erythrocyte survival is controlled by microRNA-142. *Haematologica* 2017;102(4):676–85. DOI: 10.3324/haematol.2016.156109
34. Ding S., Liang Y., Zhao M. et al. Decreased microRNA-142-3p/5p expression causes CD4⁺ T cell activation and B cell hyperstimulation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2953–63. DOI: 10.1002/art.34505
35. Talebi F., Ghorbani S., Chan W.F. et al. MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):55. DOI: 10.1186/s12974-017-0832-7
36. Kramer N.J., Wang W.L., Reyes E.Y. et al. Altered lymphopoiesis and immunodeficiency in miR-142 null mice. *Blood* 2015;125(24):3720–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603951
37. Xu S., Guo K., Zeng Q. et al. The RNase III enzyme dicer is essential for germinal center B-cell formation. *Blood* 2012;119(3):767–76. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355412
38. Skoufos G., Kakoulidis P., Tastsoglou S. et al. TarBase-v9.0 extends experimentally supported miRNA-gene interactions to cell-types and virally encoded miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2024;52(D1):D304–10. DOI: 10.1093/nar/gkad1071
39. Klümper T., Bruckmueller H., Diewock T. et al. Expression differences of miR-142-5p between treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients responding and non-responding to imatinib therapy suggest a link to oncogenic ABL2, SRI, cKIT and MCL1 signaling pathways critical for development of therapy resistance. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:26. DOI: 10.1186/s40164-020-00183-1
40. Zareifar P., Ahmed H.M., Ghaderi P. et al. miR-142-3p/5p role in cancer: from epigenetic regulation to immunomodulation. *Cell Biochem Funct* 2024;42(2):e3931. DOI: 10.1002/cbf.3931
41. Hashmi A.A., Iftikhar S.N., Nargus G. et al. Double-expressor phenotype (BCL-2/c-MYC co-expression) of diffuse large B-cell lymphoma and its clinicopathological correlation. *Cureus* 2021;13(2):e13155. DOI: 10.7759/cureus.13155
42. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии. *Современная онкология* 2023;25(2):168–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237
43. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy. A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(2):168–77. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237
44. Bisso A., Sabò A., Amati B. MYC in germinal center-derived lymphomas: mechanisms and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 2019;288(1):178–97. DOI: 10.1111/imr.12734
45. Shen R., Fu D., Dong L. et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):145. DOI: 10.1038/s41392-023-01358-y
46. Wenzel S.S., Grau M., Mavis C. et al. MCL1 is deregulated in subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2013;27(6):1381–90. DOI: 10.1038/leu.2012.367
47. Uddin S., Hussain A.R., Siraj A.K. et al. Role of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival. *Blood* 2006;108(13):4178–86. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016907
48. Wang L., Qin W., Huo Y.J. et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5(1):15. DOI: 10.1038/s41392-020-0113-2
49. Batlevi C.L., Morschhauser F. Novel targeted agents for follicular lymphoma. *Ann Lymphoma* 2021;5:3. DOI: 10.21037/aol-20-45
50. Zhou N., Choi J., Grothusen G. et al. DLBCL-associated NOTCH2 mutations escape ubiquitin-dependent degradation and promote chemoresistance. *Blood* 2023;142(11):973–88. DOI: 10.1182/blood.2022018752
51. Ren J., Li W., Pan G. et al. miR-142-3p modulates cell invasion and migration via PKM2-mediated aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2021;2021:9927720. DOI: 10.1155/2021/9927720
52. Zhang Y., Zhai Z., Duan J. et al. Lactate: the mediator of metabolism and immunosuppression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:901495. DOI: 10.3389/fendo.2022.901495
53. Jabara H.H., Ohsumi T., Chou J. et al. A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):151–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.047
54. Guldenpfennig C., Teixeira E., Daniels M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol* 2023;14:1214095. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1214095
55. Gehring T., Seeholzer T., Krappmann D. BCL10 – bridging CARDS to immune activation. *Front Immunol* 2018;9:1539. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01539
56. Li T., Li X., Zamani A. et al. c-Rel is a myeloid checkpoint for cancer immunotherapy. *Nat Cancer* 2020;1(5):507–17. DOI: 10.1038/s43018-020-0061-3
57. Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D. et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell* 2017;170(4):605–35. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.029
58. De la Cruz López K.G., Toledo Guzmán M.E., Sánchez E.O., García Carrancá A. mTORC1 as a regulator of mitochondrial functions and a therapeutic target in cancer. *Front Oncol* 2019;9:1373. DOI: 10.3389/fonc.2019.01373

58. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2018;63(4):151–7. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157 Shurygina I.A., Shurygin M.G. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating of the connective tissue growth. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy 2018;63(4):151–7. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157
59. Kiu H., Nicholson S.E. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors 2012;30(2):88–106. DOI: 10.3109/08977194.2012.660936
60. Lewis K.L., Trotman J. Integration of PET in DLBCL. Semin Hematol 2023;60(5):291–304. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.12.003
61. Halford S.E.R., Walter H., McKay P. et al. Phase I expansion study of the first-in-class monocarboxylate transporter 1 (MCT1) inhibitor AZD3965 in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL). J Clin Oncol 2021;39(15 suppl). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3115
62. Bhalla K., Jaber S., Nahid M.N. et al. Role of hypoxia in diffuse large B-cell lymphoma: metabolic repression and selective translation of HK2 facilitates development of DLBCL. Sci Rep 2018;8(1):744. DOI: 10.1038/s41598-018-19182-8
63. Shi X., Wu C., Deng W., Wu J. Prognostic value of lactate dehydrogenase to absolute lymphocyte count ratio and albumin to fibrinogen ratio in diffuse large B-cell lymphoma. Medicine (Baltimore) 2024;103(30):e39097. DOI: 10.1097/MD.0000000000003907
64. Garcia-Lacarte M., Grijalba S.C., Melchor J. et al. The PD-1/PD-L1 checkpoint in normal germinal centers and diffuse large B-cell lymphomas. Cancers (Basel) 2021;13(18):4683. DOI: 10.3390/cancers13184683
65. Wang L., Cao C., Qiu J. et al. Correlation between PD-1 and sPD-L1 expression levels in peripheral blood of DLBCL patients and their clinicopathological characteristics. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2024;70(2):44–50. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.2.7
66. Zhang T., Liu H., Jiao L. et al. Genetic characteristics involving the PD-1/PD-L1/L2 and CD73/A2aR axes and the immunosuppressive microenvironment in DLBCL. J Immunother Cancer 2022;10(4):e004114. DOI: 10.1136/jitc-2021-004114
67. Wei Y., Zhou K., Wang C. et al. Exosomal miR-142-3p from M1-polarized macrophages suppresses cell growth and immune escape in glioblastoma through regulating HMGB1-mediated PD-1/PD-L1 checkpoint. J Neurochem 2025;169(1):e16224. DOI: 10.1111/jnc.16224
68. Amornsapak K., Thongchot S., Thinyakul C. et al. HMGB1 mediates invasion and PD-L1 expression through RAGE-PI3K/AKT signaling pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells. BMC Cancer 2022;22(1):578. DOI: 10.1186/s12885-022-09675-1
69. Chen F., Zhao D., Xu Y. et al. miR-142 deficit in T cells during blast crisis promotes chronic myeloid leukemia immune escape. Nat Commun 2025;16(1):1253. DOI: 10.1038/s41467-025-56383-y
70. Ling J., Sun Q., Tian Q. et al. Human papillomavirus 16 E6/E7 contributes to immune escape and progression of cervical cancer by regulating miR-142-5p/PD-L1 axis. Arch Biochem Biophys 2022;731:109449. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109449
71. Zhou C., Zhang Y., Yan R. et al. Exosome-derived miR-142-5p remodels lymphatic vessels and induces IDO to promote immune privilege in the tumour microenvironment. Cell Death Differ 2021;28(2):715–29. DOI: 10.1038/s41418-020-00618-6
72. Motsch N., Alles J., Imig J. et al. MicroRNA profiling of Epstein–Barr virus-associated NK/T-cell lymphomas by deep sequencing. PLoS One 2012;7(8):e42193. DOI: 10.1371/journal.pone.0042193
73. Berrien-Elliott M.M., Sun Y., Neal C. et al. MicroRNA-142 is critical for the homeostasis and function of type 1 innate lymphoid cells. Immunity 2019;51(3):479–90.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.016
74. Wu X., Li T., Jiang R. et al. Targeting MHC-I molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects. Mol Cancer 2023;22(1):194. DOI: 10.1186/s12943-023-01899-4
75. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein–Barr virus: biology and clinical disease. Cell 2022;185(20):3652–70. DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.026
76. Bednarska K., Chowdhury R., Tobin J.W.D. et al. Epstein–Barr virus-associated lymphomas decoded. Br J Haematol 2024;204(2):415–33. DOI: 10.1111/bjh.19255
77. Fitzsimmons L., Cartledge R., Chang C. et al. BCL-2 homologue BHRF1 drives chemoresistance and lymphomagenesis by inhibiting multiple cellular pro-apoptotic proteins. Cell Death Differ 2020;27(5):1554–68. DOI: 10.1038/s41418-019-0435-1
78. Okuno Y., Murata T., Sato Y. et al. Defective Epstein–Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. Nat Microbiol 2019;4(3):404–13. DOI: 10.1038/s41564-019-0387-8
79. Chen Y., Kincaid R.P., Bastin K. et al. MicroRNA-focused CRISPR/Cas9 screen identifies miR-142 as a key regulator of Epstein–Barr virus reactivation. PLoS Pathog 2024;20(6):e1011970. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011970
80. Ambrosio M.R., Navari M., Di Lisio L. et al. The Epstein Barr-encoded BART-6-3p microRNA affects regulation of cell growth and immuno response in Burkitt lymphoma. Infect Agent Cancer 2014;9:12. DOI: 10.1186/1750-9378-9-12
81. Urbanek-Trzeciak M.O., Galka-Marciniak P., Nawrocka P.M. et al. Pan-cancer analysis of somatic mutations in miRNA genes. EBioMedicine 2020;61:103051. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103051
82. Kansakar U., Gambardella J., Varzideh F. et al. miR-142 targets TIM-1 in human endothelial cells: potential implications for stroke, COVID-19, Zika, Ebola, dengue, and other viral infections. Int J Mol Sci 2022;23(18):10242. DOI: 10.3390/ijms231810242
83. Angiari S., Donnarumma T., Rossi B. et al. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. Immunity 2014;40(4):542–53. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.004
84. Yuan S., Liu K.J., Qi Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke. Brain Circ 2020;6(3):152–62. DOI: 10.4103/bc.bc_29_20
85. Chen Z., Li G. Immune response and blood-brain barrier dysfunction during viral neuroinvasion. Innate Immun 2021;27(2):109–17. DOI: 10.1177/1753425920954281
86. Lenze D., Leoncini L., Hummel M. et al. The different epidemiologic subtypes of Burkitt lymphoma share a homogenous micro RNA profile distinct from diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia 2011;25(12):1869–76. DOI: 10.1038/leu.2011.156
87. Ayoubian H., Ludwig N., Fehlmann T. et al. Epstein–Barr virus infection of cell lines derived from diffuse large B-cell lymphomas alters microRNA loading of the Ago2 complex. J Virol 2019;93(3):e01297–18. DOI: 10.1128/JVI.01297-18
88. Bahashwan S., Alsaadi M., Barefah A. et al. Profiling of microRNAs by next-generation sequencing: potential biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma. J Taibah Univ Med Sci 2024;19(3):619–27. DOI: 10.1016/j.jtumed.2024.04.010
89. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. J Cell Mol Med 2009;13(7):1248–60. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x
90. Voropaeva E.N., Orlov Y.L., Loginova A.B. et al. Deregulation mechanisms and therapeutic opportunities of p53-responsive microRNAs in diffuse large B-cell lymphoma. PeerJ 2025;13:e18661. DOI: 10.7717/peerj.18661
91. Galka-Marciniak P., Urbanek-Trzeciak M.O., Nawrocka P.M., Kozłowski P. A pan-cancer atlas of somatic mutations in miRNA biogenesis genes. Nucleic Acids Res 2021;49(2):601–20. DOI: 10.1093/nar/gkaa1223
92. Machowska M., Galka-Marciniak P., Kozłowski P. Consequences of genetic variants in miRNA genes. Comput Struct Biotechnol J 2022;20:6443–57. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.11.036

93. Kwanhian W., Lenze D., Alles J. et al. MicroRNA-142 is mutated in about 20 % of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2012;1(2):141–55. DOI: 10.1002/cam4.29
94. Hornshøj H., Nielsen M.M., Sinnott-Armstrong N.A. et al. Pan-cancer screen for mutations in non-coding elements with conservation and cancer specificity reveals correlations with expression and survival. *NPJ Genom Med* 2018;3:1. DOI: 10.1038/s41525-017-0040-5
95. Bouska A., Zhang W., Gong Q. et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia* 2017;31(1):83–91. DOI: 10.1038/leu.2016.175
96. Rheinbay E., Nielsen M.M., Abascal F. et al. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):102–11. DOI: 10.1038/s41586-020-1965-x
97. Puente X.S., Beà S., Valdés-Mas R. et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015;526(7574):519–24. DOI: 10.1038/nature14666
98. 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. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
99. Thol F., Scherr M., Kirchner A. et al. Clinical and functional implications of microRNA mutations in a cohort of 935 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100(4):e122–4. DOI: 10.3324/haematol.2014.120345
100. Marshall A., Kasturiarachchi J., Datta P. et al. Mir142 loss unlocks IDH2^{R140}-dependent leukemogenesis through antagonistic regulation of *HOX* genes [published correction appears in *Sci Rep* 2021;11(1):6974]. *Sci Rep* 2020;10(1):19390. DOI: 10.1038/s41598-020-76218-8
101. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D155–62. DOI: 10.1093/nar/gky1141
102. Chen Y., Wang X. miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Res* 2020;48(D1):D127–31. DOI: 10.1093/nar/gkz757
103. Trissal M.C., Wong T.N., Yao J.C. et al. MIR142 loss-of-function mutations derepress ASH1L to increase *HOXA* gene expression and promote leukemogenesis. *Cancer Res* 2018;78(13):3510–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3592
104. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias [published correction appears in *Cell* 2003;115(4):505]. *Cell* 2003;115(2):209–16. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00801-8
105. Cheng Z., Liu G., Huang C., Zhao X. Upregulation of circRNA_100395 sponges miR-142-3p to inhibit gastric cancer progression by targeting the PI3K/AKT axis. *Oncol Lett* 2021;21(5):419. DOI: 10.3892/ol.2021.12680
106. Yin Z., Shen H., Gu C.M. et al. MiRNA-142-3P and FUS can be sponged by long noncoding RNA *DUBR* to promote cell proliferation in acute myeloid leukemia. *Front Mol Biosci* 2021;8:754936. DOI: 10.3389/fmolb.2021.754936
107. Gauwerky C.E., Huebner K., Isobe M. et al. Activation of MYC in a masked t(8;17) translocation results in an aggressive B-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(22):8867–71. DOI: 10.1073/pnas.86.22.8867
108. Robbiani D.F., Bunting S., Feldhahn N. et al. AID produces DNA double-strand breaks in non-Ig genes and mature B cell lymphomas with reciprocal chromosome translocations. *Mol Cell* 2009;36(4):631–41. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.11.007
109. Kuriyama K., Enomoto Y., Suzuki R. et al. Enforced expression of MIR142, a target of chromosome translocation in human B-cell tumors, results in B-cell depletion. *Int J Hematol* 2018;107(3):345–54. DOI: 10.1007/s12185-017-2360-8
110. Mitelman database of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. Eds.: F. Mitelman, B. Johansson, F. Mertens. 2025. Available at: <https://mitelmandatabase.isb-cgc.org>
111. Andreopoulos B., Anastassiou D. Integrated analysis reveals hsa-miR-142 as a representative of a lymphocyte-specific gene expression and methylation signature. *Cancer Inform* 2012;11:61–75. DOI: 10.4137/CIN.S9037
112. Zhao H., Zhang L.E., Guo S. et al. Overexpression of DNA methyltransferase 1 as a negative independent prognostic factor in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like regimen and rituximab. *Oncol Lett* 2015;9(5):2307–12. DOI: 10.3892/ol.2015.3038
113. Amara K., Ziadi S., Hachana M. et al. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Sci* 2010;101(7):1722–30. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01569.x
114. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma. *Genes (Basel)* 2022;13(8):1401. DOI: 10.3390/genes13081401
115. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Березина О.В. и др. Метилирование генов p53-респонзивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах. *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(2):130–42. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142
Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V. et al. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(2): 130–42. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142
116. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215–33. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
117. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk Res* 2013;37(11):1420–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020

Вклад авторов

Е.Н. Воропаева: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, сбор и обработка данных, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи;

О.Б. Серегина, Т.Н. Бабаева: сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи;

М.С. Войтко, Н.В. Скворцова: анализ базы данных, написание и редактирование статьи;

В.Н. Максимов: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ интеллектуального содержания, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи;

Т.И. Поспелова: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ интеллектуального содержания, редактирование и окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

E.N. Voropaeva: concept, design and structure development, data collection and processing, article writing and editing, final article approval;

O.B. Seregina, T.N. Babaeva: data collection and processing, article writing and editing;

M.S. Voytko, N.V. Skvortsova: database analysis, article writing and editing;

V.N. Maksimov: concept, design and structure development, analysis of intellectual content, article writing and editing, final article approval;

T.I. Pospelova: concept, design and structure development, analysis of intellectual content, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Воропаева / E.N. Voropaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7542-7285>

О.Б. Серегина / O.B. Seregina: <https://orcid.org/0000-0002-6110-4351>

М.С. Войтко / M.S. Voytko: <https://orcid.org/0000-0002-5429-4011>

Т.Н. Бабаева / T.N. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2708-1133>

Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

В.Н. Максимов / V.N. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Т.И. Поспелова / T.I. Pospelova: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 25-25-00068.

Funding. The work was performed at the expense of the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00068.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема

А.Б. Логинова, И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Цой, Е.Е. Звонков

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

Контакты: Анастасия Борисовна Логинова anastasiavinci@mail.ru

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – подтип лимфоплазмочитарной лимфомы, сочетающий субстрат данной лимфомы в костном мозге и секрецию моноклонального иммуноглобулина М в крови. Диагностика МВ является сложным процессом, что обусловлено как гетерогенностью опухолевых популяций, так и сходством с другими В-клеточными лимфомами. Клон опухолевых клеток при МВ обладает уникальными иммунофенотипическими характеристиками и представлен 2 aberrantными популяциями из 1 опухолевого клона: клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Обнаружить и охарактеризовать эти aberrantные популяции представляется возможным только с помощью метода многоцветной проточной цитометрии. Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга методом проточной цитометрии позволяет установить иммунофенотип опухолевых клеток, что играет ключевую роль при дифференциальной диагностике МВ с другими типами мелкоклеточных лимфом, а также при неинформативности других методов.

Для оценки глубины ответа на терапию применяются инструментальные и лабораторные методы, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, для контроля размера и распространения опухолевой массы, иммунохимическое исследование для измерения секреции моноклонального иммуноглобулина М, молекулярное исследование костного мозга на наличие мутаций гена *MYD88*, а также иммунофенотипирование клеток костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии. Возможности исследования минимальной остаточной болезни при МВ с помощью многоцветной проточной цитометрии активно развиваются и представляют большой интерес для клинической медицины.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, иммунофенотипирование, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2025;20(2):104–14.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenstrom's macroglobulinemia

A.B. Loginova, I.V. Galtseva, A.E. Grachev, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, Yu.A. Tsoy, E.E. Zvonkov

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

Contacts: Anastasia Borisovna Loginova anastasiavinci@mail.ru

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is a subtype of lymphoplasmacytic lymphoma that combines lymphoplasmacytic lymphoma substrate in the bone marrow and monoclonal immunoglobulin M secretion in the blood. WM diagnosis is a complex process, which is due to both the heterogeneity of tumor populations and similarity to other B-cell lymphomas. The WM tumor cell clone has unique immunophenotypic characteristics and is represented by two aberrant populations from one tumor clone: clonal B-lymphocytes and plasma cells. Detection and characterization of these two aberrant populations seems possible only using multicolor flow cytometry. Bone marrow cell immunophenotyping by flow cytometry establishes the tumor cell immunophenotype, which plays a key role in the differential diagnosis of WM from other types of small cell lymphomas, as well as when other methods are uninformative.

To assess the depth of therapy response, instrumental and laboratory methods are used, including positron emission tomography combined with computed tomography to monitor the size and spread of the tumor mass, immunochemical testing to measure the monoclonal immunoglobulin M secretion, molecular bone marrow research for the presence of *MYD88* gene mutations, as well as bone marrow cell immunophenotyping by multicolor flow cytometry. Currently, it is especially important to study the dynamics of minimal residual disease in WM using the capabilities of multicolor flow cytometry.

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

For citation: Loginova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):104–14. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) М [1, 2]. МВ входит в группу лимфоплазмочитарных лимфом. По определению Всемирной организации здравоохранения, лимфоплазмочитарная лимфома — неоплазия, состоящая из малых В-лимфоцитов, плазмочитоидных лимфоцитов и плазматических клеток, которая обычно поражает костный мозг и нередко — лимфатические узлы и селезенку [1].

Подавляющее большинство (95 %) случаев лимфоплазмочитарных лимфом приходится на IgM-секретирующую МВ; в редких случаях (менее 5 %) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант [2].

Впервые МВ была описана в 1944 г. шведским врачом Я.Г. Вальденстромом, который представил клиническое наблюдение 3 пациентов: у 2 были носовые кровотечения, анемия, лимфаденопатия. При обследовании всех пациентов обнаружены снижение уровня фибриногена в крови, повышенное содержание лимфоцитов в костном мозге и повышенная вязкость сыворотки, обусловленная наличием макроглобулинов [3].

Заболеваемость МВ составляет 3–7 случаев на 1 млн населения и 2 % среди неходжкинских лимфом. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы: средний возраст заболевших составляет примерно ≥65 лет [1]. Популяционно-эпидемиологическая статистика в России не представлена. Заболеваемость МВ в США среди белого населения в среднем составляет 0,74 случая и более чем вдвое превосходит аналогичные показатели в других расовых и этнических группах. Отмечают гендерную разницу в распространенности заболевания: соотношение мужчин и женщин среди пациентов с МВ составляет 2:1 (0,51 против 0,25 на 100 тыс. соответственно). Подобное соотношение сохраняется во всех расовых категориях [4, 5].

Клиническое течение заболевания может варьировать от бессимптомного до тяжелого, сопровожда-

ющего гипервязкостью, органомегалией и цитопенией. В 20–25 % случаев морфологическая картина соответствует критериям МВ, но не имеет клинических проявлений. В таком случае устанавливают тлеющую форму заболевания. Кумулятивная вероятность прогрессирования тлеющей МВ до симптоматической формы МВ, амилоидоза или лимфомы составляет 65 %. Наличие еще одной формы МВ, IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ), также является риском развития симптоматической формы МВ, но с меньшей вероятностью — 18 % за 10 лет [6, 7].

Также известно о семейной предрасположенности к МВ: у 20 % пациентов есть родственники с МВ или другими В-клеточными лимфомами [8].

Клинические проявления

Клиническая картина МВ отличается разнообразием, обусловленным опухолевой инфильтрацией костного мозга и органов. Основными проявлениями являются: цитопения, органомегалия, секреция патологического парапротеина с синдромом гипервязкости и криоглобулинемии. Болезнь может сопровождаться аутоиммунными осложнениями, такими как холодовая агглютинация и нейропатия [9].

В отличие от IgM-типа, у пациентов с секрецией IgA, IgG реже встречаются синдром гипервязкости и нейропатия, но чаще поражаются лимфатические узлы, селезенка и экстранодальные участки [1].

При симптоматической форме заболевания у 80 % пациентов встречается анемия как результат замещения костного мозга опухолевыми клетками и угнетения эритропоэза [10]. В 15–30 % случаев подтверждается тромбоцитопения, ассоциированная с объемом опухолевой инфильтрации [11].

Гипервискозный синдром наблюдается в 20–30 % случаев и проявляется неврологическими симптомами (головная боль, головокружение), нарушениями зрения (венозные тромбозы сетчатки), кровоточивостью слизистых оболочек (вследствие коагулопатии) [12]. У половины пациентов встречается лимфаденопатия, у 20–30 % — гепатоспленомегалия [13].

К парапротеин-ассоциированным осложнениям относят криоглобулинемию, возникающую

у 10–20 % больных в виде васкулита с поражением кожи (пурпура, акроцианоз). Еще одним клиническим параметром, значительно ухудшающим качество жизни пациентов, является полинейропатия (20–25 % случаев), возникающая вследствие взаимодействия IgM с миелин-ассоциированным гликопротеином, что приводит к демиелинизации периферического нервного волокна [14]. Кроме того, грозным проявлением заболевания является синдром Бинга–Нила, характеризующийся специфическим поражением центральной нервной системы [15, 16].

В 3–5 % случаев подтверждается IgM-нефропатия, когда гломерулярные отложения IgM приводят к появлению нефротического синдрома. Примерно в 5–10 % случаев развивается AL-амилоидоз [17].

Факторы риска

Оценка факторов риска и стратификация пациентов на группы риска в дебюте заболевания выполняются согласно обновленной прогностической шкале Revised IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia). Чтобы стратифицировать пациентов на 5 прогностических групп и определить группу как очень низкого, так и очень высокого риска, каждому критерию присвоены баллы. К критериям относятся: возраст старше 65, но младше 75 лет – 1 балл, старше 75 лет – 2 балла; концентрация $\beta 2$ -микроглобулина >4 мг/л – 1 балл; уровень лактатдегидрогеназы >250 Ед/л – 1 балл; уровень альбумина <35 г/л – 1 балл (табл. 1).

Шкала позволяет оценить агрессивность течения заболевания, спрогнозировать продолжительность жизни и сориентировать врача о необходимости более интенсивной терапии пациентов группы высокого риска. У пациентов группы очень высокого риска смертность в течение 3 лет составляет 48 %, 5-летняя выживаемость – 36 %, а у пациентов группы очень низкого риска эти показатели равны 0 и 95 % соответственно [18].

Патогенез макроглобулинемии Вальденстрема

В основе патогенеза МВ лежит злокачественная трансформация В-лимфоцитов на этапе постгерминальной антигензависимой дифференцировки. Опухолевые клетки МВ возникают из наивных В-клеток, вышедших из герминативного центра, но не завершивших нормальную дифференцировку в В-клетки памяти и плазматические клетки во вторичных лимфоидных тканях, что объясняет лимфоплазмочитарную морфологию и иммунофенотипические особенности. Нарушение дифференцировки происходит после прекращения соматической гипермутации в герминативном центре (о чем свидетельствует наличие мутированных генов вариабельных областей Ig), но до переключения изотипа, вследствие чего опухолевые клетки секретируют только моноклональный IgM. Это отличает МВ от множественной миеломы, которая происходит из плазматических клеток, завершивших переключения изотипа, и от хронического лимфоцитарного лейкоза, который возникает из наивных В-клеток без соматической гипермутации [19].

Генетические изменения, характерные для макроглобулинемии Вальденстрема

Одним из ключевых генетических изменений при МВ является мутация гена *MYD88*, вызывающая замену лейцина на пролин в позиции 265 [20].

Эта мутация обнаруживается у 90–95 % пациентов с МВ. *MYD88* воздействует на IRAK (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1) и тирозинкиназу Брутона, что играет важную роль в активации сигнального пути NF- κ B, который перекрестно воздействует на активацию JAK-STAT3-пути. Это способствует выживанию, пролиферации и устойчивости к апоптозу злокачественных В-клеток [9].

MYD88 L265P обнаруживается как в клональных В-клетках, так и в клональных плазматических клетках,

Таблица 1. Группы риска и выживаемость при макроглобулинемии Вальденстрема

Table 1. Risk groups and survival in Waldenström's macroglobulinemia

Группа риска Risk group	Баллы Points	Смертность за 3 года, % Mortality over 3 years, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	10-летняя общая выживаемость, % 10-year overall survival, %
Очень низкий Very low	0	0	95	84
Низкий Low	1	10	86	59
Средний Intermediate	2	14	78	37
Высокий High	3	38	47	19
Очень высокий Very high	4–5	48	36	9

что подтверждает их общее происхождение из одного клона [21].

Мутация в гене *CXCR4* (хемокиновый рецептор типа 4) связана с миграцией и адгезией опухолевых клеток, что может обеспечивать их устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), и встречается при МВ в 30–40 % случаев [9]. Комбинация мутаций генов *MYD88* и *CXCR4* приводит к генотипам *MYD88* (L265P) с *CXCR4* дикого типа; *MYD88* без *CXCR4*; *MYD88* дикого типа и *CXCR4* дикого типа; *MYD88* (L265P) и *CXCR4* (*WHI*), которые ассоциированы с разной скоростью достижения ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ибрутиниб и занубрутиниб).

По данным исследования S.P. Treon и соавт., показатели общей выживаемости пациентов с геном *MYD88* дикого типа хуже, чем пациентов с мутацией L265P: 4,7 и 10 лет соответственно [9].

Также у пациентов с геном дикого типа частота достижения очень хорошего частичного и полного ответов на терапию ингибиторами тирозинкиназ ниже (28 %), чем у пациентов с мутациями (90 %) [22].

У пациентов с МВ с геном *MYD88* дикого типа наблюдалось особое клиническое течение, характеризующееся меньшей инфильтрацией костного мозга и более частым внекостным поражением по сравнению с пациентами с мутированным геном *MYD88* [23].

Мутация L265P гена *MYD88* обнаруживается у 60 % пациентов с IgM-МГНЗ и является независимым прогностическим фактором прогрессирования МВ [24]. M. Varettoni и соавт. пришли к выводу, что риск прогрессирования заболевания у пациентов с IgM-МГНЗ с *MYD88* (L265P) значительно выше, чем у пациентов с *MYD88* дикого типа. Также обнаружена взаимосвязь между наличием мутации *MYD88* (L265P) и более тяжелым течением заболевания на момент постановки диагноза, которое проявлялось более высоким уровнем IgM, более выраженным подавлением поликлональных фракций IgG и IgA и более высокой частотой протеинурии по типу Бенс-Джонса. Результаты этих наблюдений позволяют предположить, что *MYD88* (L265P) является генетическим нарушением, связанным с прогрессированием заболевания. Авторы предлагают рассмотреть существование 2 подтипов IgM-МГНЗ: 1-й подтип с мутацией *MYD88* (L265P) чаще трансформируется в МВ, а 2-й подтип без мутации *MYD88* (L265P) характеризуется индолентным течением [25].

По данным ряда исследований, мутации гена *TP53* наблюдаются при МВ приблизительно в 7–25 % случаев. В случаях с мутантным типом *TP53* наблюдались более низкие частота полного и очень хорошего частичного ответов, выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами с геном *TP53* дикого типа [12, 26].

По данным исследования S.P. Treon и соавт., у 17 % пациентов выявляется мутация гена *ARID1A*, который относится к семейству белков SWI-SNF и способствует

перемещению нуклеосом для регуляции транскрипции, репарации ДНК, рекомбинации и сегрегации хромосом. У пациентов с мутациями *ARID1A* и *MYD88* (L265P) заболевание протекало более агрессивно, чем у пациентов без мутаций *ARID1A* [9].

Клинико-лабораторные критерии диагноза макроглобулинемии Вальденстрема

Диагноз устанавливается на основании клинической картины (гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, спленомегалия, нейропатия), а также данных исследований (иммунохимическое исследование сыворотки крови, морфологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга, молекулярно-генетическое исследование) (табл. 2).

Морфологическая картина представлена мелкими В-лимфоцитами, имеющими различную степень созревания: малыми лимфоцитами, плазмцитоподобными лимфоцитами и плазматическими клетками. В работе L. Arcaïni и соавт. выполнено обследование 122 пациентов с МВ и 98 пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки. При гистологическом исследовании костного мозга при МВ чаще наблюдалась интерстициальная инфильтрация костного мозга, в то время как при лимфоме маргинальной зоны селезенки — синусоидальная и нодулярная инфильтрация [27].

Поскольку лимфоплазмочитарная лимфома поражает лимфатические узлы или другие экстрамедуллярные органы, для установления диагноза МВ необходимо наличие субстрата в костном мозге, подтвержденного не только морфологическим методом, но и данными иммунофенотипического или иммуногистохимического исследования трепанобиоптата, позволяющими выявить экспрессию антигенов CD19, CD20, CD22 и CD79a на популяции клеток с лимфоцитарной дифференцировкой, а также экспрессию антигена CD38 на популяции клеток с плазмочитарной дифференцировкой.

Выявление моноклонального IgM в крови и моче методом иммунофиксации независимо от его величины — один из основных диагностических критериев МВ. Также необходимо определение соотношения белковых фракций методом электрофореза в крови и моче [2, 28].

Отличительной характеристикой МВ является выявление мутации *MYD88* (L265P). Эта мутация отсутствует или редко экспрессируется у пациентов с другими типами В-клеточных лимфом, которые имеют много общих клинических и патологических особенностей с МВ, таких как лимфома маргинальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественная миелома, секретирующая IgM [23].

Важным аспектом для определения группы риска, а следовательно, и подбора терапии являются наличие экстрамедуллярных очагов, распространенность

Таблица 2. Критерии установления диагноза макроглобулинемии Вальденстрема на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [1]

Table 2. Criteria for Waldenstrom's macroglobulinemia diagnosing based on World Health Organization guidelines [1]

Исследование Study	Критерии Criteria
Клиническая симптоматика Clinical symptoms	Гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, спленомегалия, нейропатия Hyperviscosity syndrome, anemia, B-symptoms, lymphadenopathy, splenomegaly, neuropathy
Морфологическое исследование аспирата костного мозга Morphological examination of bone marrow aspirate	Инфильтрация костного мозга >10 % малыми лимфоцитами с плазмцитоидной и/или плазмцитарной дифференцировкой Bone marrow infiltration >10 % with small lymphocytes with plasmacytoid and/or plasmacytic differentiation
Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга Histological and immunohistochemical studies of bone marrow trephine biopsy	
Иммунохимическое исследование сыворотки крови Immunochemical testing of blood serum	Секреция моноклонального IgM Monoclonal IgM secretion
Молекулярное исследование Molecular study	MYD88 L265P (у 90–95 % пациентов) MYD88 L265P (in 90–95 % of patients)
Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга методом проточной цитометрии Bone marrow cell immunophenotyping by flow cytometry	IgM ⁺ , CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD25 ⁺ , CD10 ⁻ , CD23 ⁻ , CD103 ⁻ , CD138 ^{+/-}

Примечание. Ig — иммуноглобулин.

Note. Ig — immunoglobulin.

лимфаденопатии. Информация о наличии органомегалии, метаболической активности опухоли играет роль при дифференциации МВ от других лимфом. Применяются следующие инструментальные методы диагностики: для визуализации метаболически активных опухолевых очагов выполняется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой; для поиска экстрамедуллярных очагов, определения распространенности лимфаденопатии, размеров печени и селезенки, уточнения возможного специфического поражения выполняется компьютерная томография (КТ)/ультразвуковое исследование органов брюшной полости; для оценки состояния легочной ткани, лимфатических узлов средостения — КТ органов

грудной клетки. Для уточнения возможного специфического поражения выполняется рентгенография или КТ костей скелета [2, 29].

Уникальность заболевания заключается в инфильтрации 2 опухолевыми популяциями из 1 опухолевого клона клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Обнаружить и охарактеризовать эти 2 aberrантные популяции стало возможным только с помощью метода иммунофенотипирования и проточной цитометрии [30].

Опухолевые В-клетки при МВ демонстрируют постгерминальный фенотип с признаками активации и экспрессируют пан-В-клеточные маркеры, характерные для всех В-клеточных лимфом: антигены CD19, CD20, CD22 (сниженная экспрессия по сравнению с нормой); моноклональный sIgM, рестрикция по внутриклеточным легким цепям Ig (нормальное соотношение κ/λ составляет 0,26–1,65). Активационные маркеры также часто экспрессируются: CD25 (рецептор интерлейкина 2) — гомогенная экспрессия, отличающая МВ от нормальных В-клеток; CD27 (маркер памяти) — гетерогенная экспрессия (от отрицательной до яркой). МВ характеризуется отрицательной экспрессией маркеров CD5, CD10, что отличает ее от хронического лимфоцитарного лейкоза и мантийноклеточной лимфомы; CD103, CD11c, которые положительны при волосатоклеточном лейкозе, при МВ не экспрессируются. Отсутствие экспрессии CD305 (LAIR1) отличает МВ от лимфомы маргинальной зоны, когда антиген часто экспрессируется [21, 31].

Опухолевые В-клетки чаще имеют следующий иммунофенотип: CD19⁺, CD22^{low+}, CD20⁺, CD79b⁺, IgM⁺, CD25⁺, CD200^{+/-}, CD27^{+/-}, CD5⁻, CD10⁻, CD11c⁻, CD103⁻, CD23⁻, CD305⁻ [21].

Плазматические клетки при МВ по иммунофенотипу похожи на нормальные плазматические клетки. Их иммунофенотип характеризуется наличием следующих антигенов: CD38⁺, CD138⁺, CD27⁺, CD45⁺, CD81⁺, CD19⁺. Плазматические клетки экспрессируют цитоплазматический IgM и тот же тип легких цепей Ig, что и у опухолевых В-клеток [21].

В работе А. Gascue и соавт. выполнено сравнение нормальных В-клеток и плазматических клеток с опухолевыми клетками МВ. Нормальные наивные В-клетки экспрессировали CD38^{low}, IgM⁺, IgD⁺, CD27⁻, в то время как опухолевые клетки МВ отличались экспрессией CD38^{+/-}, IgM⁺, IgD⁻, CD27^{+/-}. Иммунофенотип герминальных В-клеток отличало наличие антигенов CD10⁺, CD38⁺⁺, BCL6⁺. При МВ В-клетки характеризовались частичной экспрессией CD38 при отсутствии CD10 (CD10⁻, CD38^{+/-}), отсутствием CD138, наличием CD19, что указывает на незавершенную дифференцировку [21].

Сложность иммунофенотипической диагностики МВ обусловлена несколькими факторами: гетерогенностью опухолевой популяции (включает малые В-лимфоциты, плазмцитоидные лимфоциты и плазматические

клетки), схожестью с другими В-клеточными лимфомами.

Сходства опухолевых В-клеток МВ и лимфомы маргинальной зоны: CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺. Различия: плотность экспрессии sIgM и CD22⁺ на мембране больше при МВ, чем при лимфоме маргинальной зоны; при МВ — CD25⁺, а при лимфоме маргинальной зоны — экспрессия только в 50 % случаев; при МВ — CD305⁻, а при лимфоме маргинальной зоны — CD305⁺ [32].

Различия опухолевых плазматических клеток при МВ и множественной миеломе: при МВ — CD19⁺, CD56⁻, CD117⁻, CD20⁺, а при множественной миеломе — CD19⁻, CD56⁺, CD117⁺, CD20^{+/-} [21].

Различия опухолевых В-клеток при МВ и хроническом лимфоцитарном лейкозе: при МВ — CD5⁻/CD23⁻ (хотя в 20 % случаев может быть слабая экспрессия), а при хроническом лимфоцитарном лейкозе — CD5⁺, CD23⁺ [33].

Оценка противоопухолевого ответа

Критерии противоопухолевого ответа основаны на регрессии клинической симптоматики заболевания, снижении концентрации моноклонального IgM в сыворотке крови (табл. 3).

Для оценки глубины ремиссии при МВ применяются морфологические методы, инструментальные методы (ПЭТ/КТ), иммунохимическое исследование, молекулярное исследование клеток костного мозга.

Динамика снижения секреции Ig определяется методом иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи.

Контрольное выполнение ПЭТ/КТ помогает отследить динамику экстрамедуллярных поражений.

В проспективном исследовании М. Ferrante и соавт. оценивалась значимость мутационного статуса MYD88 как предиктивного фактора при МВ. У 58 пациентов с МВ взяты образцы костного мозга, периферической крови и плазмы до и после проведения терапии 1-й линии: 31 пациент получил терапию бендамустином + ритуксимабом (BR); 23 — ритуксимабом, циклофосфамидом и дексаметазоном (RCD); 5 — монотерапию ритуксимабом (3 пациента), циклофосфамидом (1 пациент) или ибрутинибом (1 пациент). Минимальная остаточная болезнь (МОБ) определялась с помощью капельной цифровой полимеразной цепной реакции. В дебюте заболевания мутация MYD88 (L265P) выявлялась у 94 % пациентов в костном мозге, у 80 % — в периферической крови, у 90 % — в образцах циркулирующей ДНК. После проведенной терапии МОБ-отрицательный статус (отсутствие мутации MYD88) достигнут у 30 % пациентов в костном мозге, у 89 % — в периферической крови, у 54 % — по результатам исследования циркулирующей ДНК. Установлено, что у пациентов с МОБ-положительным статусом медиана уменьшения опухолевой нагрузки MYD88 (L265P) составила около 2 логарифмов в костном мозге и около 1 логарифма среди циркулирующей ДНК

Таблица 3. Критерии ответа на терапию на основании клинических рекомендаций [2]

Table 3. Therapy response criteria based on clinical guidelines [2]

Ответ Response	Критерии Criteria
Полный ответ Complete response	Отсутствие сывороточного PIgM при иммунофиксации; нормальный уровень IgM в сыворотке; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; морфологически нормальные аспирация и трепанобиоптат костного мозга No serum PIgM in immunofixation; normal serum IgM level; no lymphadenopathy or splenomegaly; morphologically normal bone marrow aspiration and trephine biopsy
Очень хороший частичный ответ Very good partial response	↓ PIgM в сыворотке ≥90 %; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥90 %; no lymphadenopathy and splenomegaly; no new symptoms of active disease
Частичный ответ Partial response	↓ PIgM в сыворотке ≥50, но <90 %; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥50 but <90 %; no lymphadenopathy or splenomegaly; no new symptoms of active disease
Минимальный ответ Minimal response	↓ PIgM в сыворотке ≥25, но <50 %; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥25 but <50 %; no new symptoms of active disease
Стабилизация Stabilization	↓ PIgM в сыворотке <25 %; отсутствие прогрессирования экстрамедуллярных очагов; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM <25 %; no progression of extramedullary lesions; no new symptoms of active disease
Прогрессирование Progression	↑ PIgM в сыворотке ≥25 %; прогрессирование клинических признаков, связанных с заболеванием ↑ serum PIgM ≥25 %; progression of disease-related clinical symptoms

Примечание. PIgM — патологический иммуноглобулин М.

Note. PIgM — pathological immunoglobulin M.

и в образцах периферической крови. У пациентов с МОБ-отрицательным статусом 3-летняя ВБП составила 73 %, в то время как у пациентов с МОБ-положительным статусом — 40 %. Авторы также сопоставили данные с результатами многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) и пришли к аналогичным выводам.

При исследовании методом 8-цветной МПЦ 27 % пациентов достигли МОБ-отрицательного статуса в костном мозге и 69 % — в периферической крови [34].

Говоря об ограничениях текущих методов оценки ответа на терапию при МВ, А. Gascue и соавт. подчеркивают необходимость внедрения в практику более точных подходов, особенно с учетом современных методов лечения [21].

В исследовании J. Gustine и соавт. показано, что при полном исчезновении клональных В-клеток после иммунотерапии ритуксимабом в костном мозге остаются клональные плазматические клетки, сохраняющие мутацию *MYD88* (L265P) и секретирующие парапротеин [35].

В исследовании F.H. Barakat и соавт. доказано, что опухолевые клетки сохранялись у 39 из 41 пациента при повторных исследованиях костного мозга, а в 10 случаях обнаружена персистенция плазматических клеток в костном мозге, несмотря на отсутствие опухолевых В-клеток, которые определялись в нем на протяжении 1–50 мес. Следовательно, такие пациенты нуждаются в мониторинге опухолевых клеток и, вероятно, коррекции терапии [36].

Многоцветная проточная цитометрия может стать ключевым методом для более точного определения ответа на лечение с помощью анализа В-клеток и плазматических клеток. Таким образом, сочетание методов молекулярного анализа мутации в гене *MYD88*, проточной цитометрии для выявления клональных В-клеток и плазматических клеток, а не только концентрация

моноклонального IgM в сыворотке крови, позволит более точно оценивать эффективность лечения и модифицировать терапию пациентов с МВ [37].

Для мониторинга опухолевого клона, состоящего из 2 aberrантных популяций, оптимальными являются методы иммунофенотипирования и МПЦ, позволяющие определить двухкомпонентную МОБ (табл. 4) [12].

Минимальная остаточная болезнь — популяция опухолевых клеток, персистирующих в костном мозге после проведенной терапии, которые могут вызвать развитие рецидива после достижения клинко-гематологической ремиссии заболевания. Эти клетки не выявляются цитологическим методом, но могут быть обнаружены чувствительными методами, такими как полимеразная цепная реакция и МПЦ [38].

В гематологии МОБ играет ключевую роль в прогнозировании течения заболевания, оценке эффективности терапии и разработке индивидуальных подходов к лечению. Наличие МОБ после индукции/консолидации лечения связано с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости [39]. В НМИЦ гематологии проводятся работы, посвященные исследованию МОБ при острых лейкозах, множественной миеломе, доказана эффективность мониторинга МОБ методом МПЦ как суррогатного маркера выживаемости [40, 41]. В терапии острых лейкозов у детей также доказана необходимость мониторинга МОБ. В исследовании E. Björklund и соавт. доказано, что при острых лимфобластных лейкозах у детей уровень МОБ $>10^{-4}$ после индукционной терапии является неблагоприятным

Таблица 4. Методы оценки глубины ответа на терапию [12]

Table 4. Methods for assessing the depth of therapy response [12]

Метод Method	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией/ультразвуковое исследование/компьютерная томография/магнитно-резонансная томография Positron emission tomography combined with computed tomography/ultrasound/computed tomography/magnetic resonance imaging	Сканирование всех областей тела Scanning of all body areas	Субъективность; низкая чувствительность Subjectivity; low sensitivity
Иммунохимический Immunohistochemical	Быстрота выполнения Fast examination	Не отражает динамику опухолевого клона в костном мозге Does not reflect tumor clone dynamics in bone marrow
Исследование <i>MYD88</i> методом полимеразной цепной реакции <i>MYD88</i> detection by polymerase chain reaction	Чувствительность 10^{-5} ; стандартизованность Sensitivity 10^{-5} ; standardization	Трудоемкий; затратный по времени Labor-intensive; time-intensive
Иммунофенотипирование (многоцветная проточная цитометрия) Immunophenotyping (multicolor flow cytometry)	2 aberrантные популяции 1 опухолевого клона; чувствительность $10^{-4}...10^{-5}$; высокая скорость выполнения 2 aberrant populations of 1 tumor clone; sensitivity $10^{-4}...10^{-5}$; fast examination	Не стандартизован; требует высокой компетенции Not standardized; requires high competence

прогностическим фактором и связан с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости [42]. При ОМЛ уровень МОБ $>10^{-3}$ после 1-го курса химиотерапии ассоциируется с более низкой безрецидивной выживаемостью [38]. Мониторинг МОБ позволяет оценить ответ на терапию и адаптировать лечение. При множественной миеломе достижение отрицательного статуса МОБ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток связано с увеличением общей выживаемости [43].

В последнее время появляются работы, посвященные оценке риска прогрессирования и выживаемости при МВ с помощью МПЦ.

Ценные результаты в этой области представлены в работе И.В. Гальцевой и соавт., где на основании собственного опыта с помощью использования усовершенствованной методики определения популяций аберрантных В-клеток и плазматических клеток методом иммунофенотипирования 10-цветной проточной цитометрии описаны особенности аберрантных популяций при МВ методом МПЦ, что позволяет диагностировать заболевание на основе уникального иммунофенотипического профиля с помощью антигенов CD138, CD38, CD19, CD45, CD20, CD22, CD27 на мембране клеток и свободных легких цепей κ , λ и IgM в цитоплазме и, учитывая эти иммунофенотипические особенности опухолевых клеток, выполнять мониторинг аберрантных В-клеток и плазматических клеток [44].

Существуют единичные зарубежные работы, посвященные оценке глубины ремиссии с помощью метода проточной цитометрии. Значимость мониторинга МОБ подтверждена в работе R. De Tute и соавт., где показано, что у 45,3 % пациентов с МОБ-положительным статусом после индукции ремиссии были худшие результаты выживаемости: 3-летняя ВБП составила 69 %, а у пациентов с МОБ-отрицательным статусом — 100 %. Авторы пришли к выводу, что мониторинг остаточных В-клеток может быть лучшим предиктором ответа на терапию, чем только контроль изменения секреции моноклонального IgM [45].

Группа испанских авторов под руководством R. García-Sanz изучила МОБ при МВ у 42 пациентов. Оценивали количество только аномальных В-клеток, но не учитывали число аномальных плазматических клеток методом 4-цветной проточной цитометрии. Среднее количество аномальных В-клеток в костном мозге до начала терапии составило $17,8 \pm 12,1$ %, после терапии снизилось до $5,4 \pm 0,7$ %. Авторы обнаружили связь между МОБ-статусом, длительностью ответа и ВБП. Медиана ВБП у пациентов группы с МОБ-отрицательным статусом составила 51 мес, в то время как в группе с МОБ-положительным статусом — 13 мес. Трехлетняя ВБП пациентов с МОБ-отрицательным статусом составила 90 %, а с МОБ-положительным — 10 % [46].

В исследовании W. Xiong и соавт. оценивалась общая популяция, состоящая из резидуальных аберрант-

ных В-клеток и плазматических клеток, методом 8-цветной проточной цитометрии. В исследование включены 108 пациентов, которые были разделены на группы с помощью системы стадирования IPSSWM: 15 пациентов (13,9 %) были отнесены к группе низкого риска, 40 (37,0 %) — среднего риска, 35 (32,4 %) — высокого риска. Результаты исследования подтвердили связь между уровнем МОБ и прогнозом заболевания: 6-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с МОБ-положительным статусом составила 20 %, с МОБ-отрицательным — 60 % [47].

Далее рассмотрены варианты программной терапии МВ.

Терапия

Можно выделить следующие подходы к лечению МВ на основе анти-CD20 моноклонального антитела (ритуксимаб), алкилирующих средств (бендамустин, циклофосфамид), ингибиторов протеасом (бортезомиб) [2]. По данным исследований, наибольшую эффективность в достижении МОБ-отрицательного статуса демонстрируют комбинации на основе ритуксимаба: BR (бендамустин + ритуксимаб) и RCD (ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон) [47, 48]. Активно применяются ингибиторы тирозинкиназы Брутона: ибрутиниб, занубрутиниб, акалабрутиниб.

У молодых пациентов и больных групп высокого риска выбираются более интенсивные схемы: R-EPOCH (ритуксимаб + этопозид + доксорубин + винкристин + циклофосфамид + преднизолон); R-BAC (ритуксимаб + бендамустин + цитарабин) в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы Брутона с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [2].

Для пожилых пациентов (>65 лет) вариантом лечения является программа RBVd (ритуксимаб + бендамустин + бортезомиб + дексаметазон). При IgM-ассоциированной нейропатии необходимо избегать нейротоксичных препаратов (бортезомиб, винкристин), применяются щадящие схемы (RCD, BR) [46]. Подтверждено, что добавление к терапии ингибитора CD38 (даратумумаб) демонстрирует терапевтическую эффективность [49].

Терапия CAR-T-клетками показала хорошие результаты в лечении В-клеточных злокачественных опухолей, однако при МВ применение CAR-T-клеток ограничено. В статье M.L. Palomba и соавт. представлены предварительные результаты I фазы клинического исследования, посвященного применению CAR-T-клеточной терапии у пациентов с МВ. Небольшая группа пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой МВ получила аутологичные CAR-T-клетки. У части пациентов наблюдался клинический ответ [50].

Заключение

Диагностика МВ является сложным процессом, что обусловлено как гетерогенностью опухолевых

популяций, так и сходством с другими В-клеточными лимфомами.

Стандартным методом оценки глубины ответа на терапию при МВ на сегодняшний день являются иммунохимическое исследование, ПЭТ/КТ, молекулярная оценка *MYD88* (L265P). Однако клон опухолевых клеток при МВ отличается уникальными иммунофенотипическими характеристиками и представлен 2 aberrантными популяциями из 1 опухолевого клона: клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. В связи с этим МПЦ приобретает особое значение в диагностике и мони-

торинге МОБ при МВ. Данный метод позволяет определять одновременно несколько популяций клеток по множеству параметров и охарактеризовать каждую из них, что обеспечивает мониторинг нескольких aberrантных популяций, включая количественный подсчет. Таким образом, МПЦ помогает оценивать эффективность проводимого лечения, прогнозировать риск рецидива и корректировать терапию. Следует подчеркнуть, что применение МПЦ требует отработанной методики и высокого профессионализма специалистов лаборатории, особенно для мониторинга МОБ.

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

1. World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 5th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2022. 585 p.
2. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия). Макроглобулинемия Вальденстрема (C88.0). Clinical guidelines of the Russian Federation 2024 (Russia). Waldenström's macroglobulinemia (C88.0). (In Russ.).
3. Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944;117(3-4):216–47. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1944.tb03955.x
4. McMaster M.L. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023;60(2):65–72. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008
5. Castillo J.J., Olszewski A.J., Cronin A.M. et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 2014;123(25):3999–4000. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574871
6. Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110–5. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1D):e240001. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0001
8. Kapoor P., Paludo J., Ansell S.M. Waldenström macroglobulinemia: familial predisposition and the role of genomics in prognosis and treatment selection. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(3):16. DOI: 10.1007/s11864-016-0391-7
9. 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
10. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWW-7 consensus. *Blood* 2014;124(9):1404–11. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565135
11. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(2):258–69. DOI: 10.1002/ajh.26082
12. Грачев А.Е., Звонков Е.Е. Протокол диагностики и интенсивного лечения больных макроглобулинемией Вальденстрема. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. 2024. С. 174–175. Grachev A.E., Zvonkov E.E. Protocol for diagnosis and intensive treatment of Waldenström's macroglobulinemia patients. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed.: E.N. Parovichnikova. 2024. Pp. 174–175. (In Russ.).
13. Castillo J.J., Olszewski A.J., Kanan S. et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2018;180(2):195–205. DOI: 10.1111/bjh.15021
14. Tedeschi A., Benevolo G., Varettoni M. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118(2):434–43. DOI: 10.1002/cncr.26303
15. Kapoor P., Ansell S.M., Fonseca R. et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1257–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5763
16. Palladini G., Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136(23):2620–7. DOI: 10.1182/blood.2020006913
17. Fintelmann F., Forghani R., Schaefer P.W. et al. Bing–Neel syndrome revisited. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):104–6. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.028
18. Kastritis E., Morel P., Duhamel A. et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33(11):2654–61. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y
19. 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. DOI: 10.1182/blood.V100.4.1505.h81602001505_1505_1507
20. Yu X., Li W., Deng Q. et al. MYD88 L265P mutation in lymphoid malignancies. *Cancer Res* 2018;78(10):2457–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0215
21. Gascue A., Merino J., Paiva B. Flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(5):765–75. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.05.004
22. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
23. Varettoni M., Zibellini S., Defrancesco I. et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2017;102(12):2077–85. DOI: 10.3324/haematol.2017.172718
24. Zanwar S., Le-Rademacher J., Durot E. et al. Simplified risk stratification model for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2024;42(21):2527–36. DOI: 10.1200/JCO.23.02066

25. 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
26. Tam C.S., Opat S., D'Sa S. et al. Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib with ibrutinib for patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2024;8(7):1639–50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010906
27. Arcaini L., Varettoni M., Boveri E. et al. Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):103–5. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.020
28. Kapoor P., Paludo J., Vallumsetla N., Greipp P.R. Waldenström macroglobulinemia: what a hematologist needs to know. *Blood Rev* 2015;29(5):301–19. DOI: 10.1016/j.blre.2015.03.001
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. Version 1.2025.
30. 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
31. Ocio E.M., Hernández J.M., Mateo G. et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):241–5. DOI: 10.3816/clm.2005.n.007
32. Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E. et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4(2):95–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)00981-1
33. 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.2009.37
34. Ferrante M., Drandi D., Zibellini S. et al. Prospective evaluation of minimal residual disease in Waldenström macroglobulinemia across different tissues and treatments: results of the "BIO-WM" trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 2023;142(Suppl 1):1621. DOI: 10.1182/blood-2023-181731
35. Gustine J., Meid K., Xu L. et al. To select or not to select? The role of B-cell selection in determining the MYD88 mutation status in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;176(5):822–4. DOI: 10.1111/bjh.13996
36. Barakat F.H., Medeiros L.J., Wei E.X. et al. Residual monocytic plasma cells in patients with Waldenström macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011;135(3):365–73. DOI: 10.1309/AJCP15YFULCZH2VH
37. Alcoceba M., García-Álvarez M., Medina A. et al. MYD88 mutations: transforming the landscape of IgM monoclonal gammopathies. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5570. DOI: 10.3390/ijms23105570
38. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
39. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults with acute leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
40. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498
41. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):503–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
42. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M. et al. Technical aspects of minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in acute myeloid leukemia patients. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):503–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
43. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
44. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on RALL-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
45. Björklund E., Mazur J., Söderhäll S., Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17(1):138–48. DOI: 10.1038/sj.leu.2402736
46. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
47. Гальцева И.В., Цой Ю.А., Грачев А.Е. и др. Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(1):128–38. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
48. Galtseva I.V., Tsoi Yu.A., Grachev A.E. et al. Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):128–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
49. De Tute R., Rawstron A., D'Sa S. et al. Minimal residual disease (MRD) in Waldenström macroglobulinemia (WM): impact on survival outcomes with rituximab-based therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(10):e310–1. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.510
50. García-Sanz R., Ocio E.M., Caballero A. et al. Post-treatment bone marrow residual disease >5 % by flow cytometry is highly predictive of short progression-free and overall survival in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):168–71. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.040
51. Xiong W., Wang Z., Wang T. et al. Minimal residual disease status improved the response evaluation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Front Immunol* 2023;14:1171539. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171539
52. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4677
53. Paulus A., Manna A., Akhtar S. et al. Targeting CD38 with daratumumab is lethal to Waldenström macroglobulinemia cells. *Br J Haematol* 2018;183(2):196–211. DOI: 10.1111/bjh.15515
54. Palomba M.L., Qualls D., Monette S. et al. CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in Waldenström macroglobulinemia: a preclinical model and initial clinical experience. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004128. DOI: 10.1136/jitc-2021-004128

Вклад авторов

А.Б. Логинова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, Е.Е. Звонков: разработка дизайна исследования;

К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Цой: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.B. Loginova: research design development, article writing;

I.V. Galtseva, A.E. Grachev, E.E. Zvonkov: research design development;

K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, Yu.A. Tsoy: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Логинова / A.B. Loginova: <https://orcid.org/0000-0003-2876-4566>

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>

Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

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/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>



Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфекции

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

Контакты: Александр Павлович Фаенко a.faenko@mknc.ru

Несмотря на значительные достижения в области антиретровирусной терапии, резервуары вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжают сохраняться даже у пациентов, получающих комбинированную терапию. В последние годы наблюдаются обнадеживающие результаты в лечении ВИЧ, включая 2 случая функционального излечения, известные как «Берлинский пациент» и «Лондонский пациент», которые получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от доноров с мутацией CCR5Δ32. Эти случаи подчеркивают важность генетически модифицированных стволовых клеток для достижения ВИЧ-устойчивости. Разработка методов редактирования генома, таких как CRISPR/Cas9, открывает новые горизонты в создании целевой терапии, направленной на удаление вируса из инфицированных клеток. Результаты исследований также показывают перспективы в применении клеточной иммунотерапии, включая Т-клетки с химерными антигенными рецепторами и естественные киллеры, которые могут улучшить контроль над ВИЧ благодаря способности распознавать и уничтожать инфицированные клетки. В свете этих достижений исследования в области генной терапии, нацеленной на коректоры, а также новые подходы, такие как методы активации и элиминации вируса, представляют собой важные шаги в стремлении к функциональному излечению ВИЧ.

В обзоре рассматривается прогресс в области генетических манипуляций, иммунотерапии и адаптации схем кондиционирования для разработки эффективных стратегий лечения ВИЧ у широкого круга пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ, клеточная терапия, CAR-T, CAR-NK, CCR5

Для цитирования: Фаенко А.П., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Оганнисян А.А. Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфекции. Онкогематология 2025;20(2):115–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>

Current trends and future of gene-cell immunotherapy in the treatment of HIV infection

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzade, A.A. Ogannisyan

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Aleksandr Pavlovich Faenko a.faenko@mknc.ru

Despite significant advancements in antiretroviral therapy, HIV viral reservoirs continue to persist even in patients receiving combination therapy. In recent years, promising results have emerged in HIV treatment, including two cases of functional cure known as the “Berlin patient” and the “London patient”, both of whom received allogeneic hematopoietic stem cell transplants from donors with the CCR5Δ32 mutation. These cases underscore the importance of genetically modified stem cells in achieving resistance to HIV. The development of genome editing methods, such as CRISPR/Cas9, opens new horizons for creating targeted therapies aimed at eliminating the virus from infected cells. Research also shows promise in the application of cell immunotherapy, including CAR T-cells and NK cells, which may enhance control over HIV due to their ability to recognize and destroy infected cells. In light of these achievements, research in gene therapy targeting co-receptors, as well as new approaches such as virus activation and elimination methods, represents critical steps toward achieving a functional cure for HIV.

This review discusses progress in genetic manipulation, immunotherapy, and the adaptation of conditioning regimens to develop effective treatment strategies for a broad range of HIV patients.

Keywords: HIV, cell immunotherapy, CAR-T, CAR-NK, CCR5

For citation: Faenko A.P., Dudina G.A., Mabudzade Ch.K., Ogannisyan A.A. Current trends and future of gene-cell immunotherapy in the treatment of HIV infection. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):115–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>

Введение

В последние годы заболеваемость ВИЧ-инфекцией демонстрирует тенденцию к снижению. К концу 2023 г. показатель пораженности ВИЧ в России составил 817,6 случая на 100 тыс. человек. Также в 2023 г. значительно увеличился охват населения тестированием на ВИЧ: обследование прошли 48 914 663 человека, что составляет 33,4 % от общего населения страны. При этом количество вновь выявленных случаев также постепенно сокращается [1].

Это стало возможным благодаря активному развитию системы здравоохранения в области диагностики ВИЧ-инфекции, а также широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРТ). Значительную роль сыграли программы информирования населения, направленные на повышение осведомленности о путях передачи ВИЧ и методах защиты. Работа в рамках профилактики включала не только разъяснительную деятельность, но и расширение доступа к тестированию и лечению, что позволило снизить скорость распространения инфекции и улучшить качество жизни людей с ВИЧ-положительным статусом [2].

Современные антиретровирусные препараты обеспечивают воздействие на различные стадии репликации ВИЧ, что привело к значительному снижению уровня виремии до недетектируемых показателей стандартными методами [2]. Это позволило повысить продолжительность жизни пациентов с ВИЧ до уровней, сопоставимых с таковыми у людей без ВИЧ. Однако постоянный прием препаратов остается критически важным для предотвращения рецидивов инфекции. Одной из ключевых причин рецидива является наличие латентных резервуаров вируса в организме, которые сохраняют вирус в неактивной форме, что делает полную эрадикацию ВИЧ исключительно за счет АРТ невозможной [3].

Кроме того, терапия сопряжена с проблемами токсичности. Пролонгированное использование антиретровирусных препаратов может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как нефротоксичность, гепатотоксичность и сердечно-сосудистые осложнения [4, 5]. Это ограничивает долгосрочную безопасность АРТ и повышает риск развития других хронических заболеваний у пациентов, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на их качестве жизни.

В связи с этим перед исследователями и практикующими врачами стоит важная задача разработки новых терапевтических стратегий, способных преодолеть существующие ограничения АРТ и обеспечить более эффективный контроль над ВИЧ-инфекцией с перспективой достижения полного излечения. Одним из наиболее многообещающих направлений является

клеточная иммунотерапия. Этот метод, зарекомендовавший себя в лечении ряда онкологических заболеваний, активно изучается для применения при ВИЧ [6, 7]. Проводятся как доклинические, так и клинические исследования, направленные на использование клеточных технологий как для борьбы с ВИЧ-инфекцией, так и для лечения сопутствующих патологий у пациентов с ВИЧ.

Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека принадлежит к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*, впервые был выделен и описан в 1983 г. [8]. Геном вируса представлен 2 одноцепочечными молекулами РНК, а также содержит ферменты, необходимые для его репликации, включая обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Белки и гликопротеины (gp41 и gp120), составляющие оболочку вируса, играют ключевую роль в его проникновении в клетки-хозяева. Зрелая форма ВИЧ представляет собой сферический вирион диаметром около 120 нм, покрытый липидной мембраной [9]. Выделено 2 типа ВИЧ: ВИЧ-1 обладает более высокой вирулентностью, легче передается и является основным возбудителем большинства случаев ВИЧ-инфекции по всему миру; ВИЧ-2 встречается преимущественно в странах Западной Африки [10].

Путь передачи ВИЧ связан с попаданием вируса на слизистые оболочки или внедрением через повреждения кожных покровов. Передача возможна через биологические жидкости инфицированного индивида, включая кровь, предэякулят, сперму, вагинальный секрет и грудное молоко. В то же время ВИЧ демонстрирует относительно низкую устойчивость во внешней среде. Нагревание вируса до 56 °C в течение 30 мин приводит к снижению его инфекционного титра в 100 раз, в то время как при температуре 70–80 °C инактивирование происходит за 10 мин. Кроме того, через 1 мин ВИЧ инактивируется под действием 70 % этилового спирта, 0,5 % раствора гипохлорита натрия, 1 % раствора глутаральдегида и 6 % перекиси водорода [11].

Основной клеточной мишенью ВИЧ являются CD4⁺-Т-хелперы (рис. 1), однако вирус поражает и другие клетки иммунной системы, включая макрофаги, дендритные клетки и отдельные типы Т-лимфоцитов, которые также служат резервуарами для вируса [9]. Взаимодействие вируса с этими клетками не только ослабляет их защитную функцию, но и способствует дальнейшему распространению инфекции в организме. Такой широкий спектр инфицируемых клеток усложняет полное удаление вируса и поддерживает его длительное латентное присутствие в организме, что является важным фактором при разработке стратегий лечения.

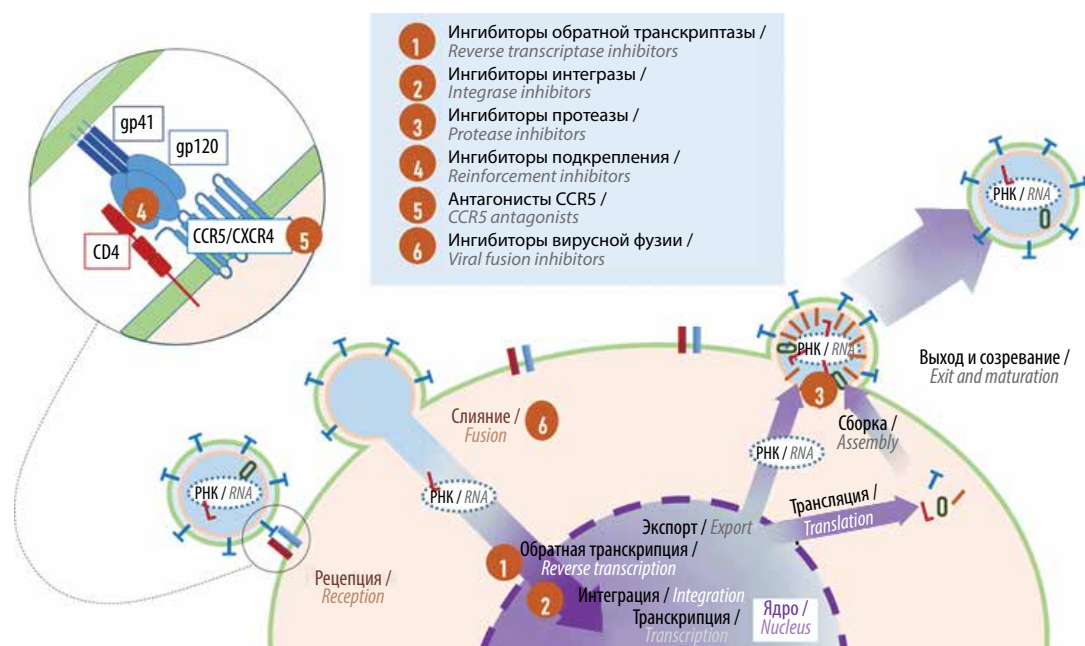


Рис. 1. Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека с указанием точек приложения антиретровирусной терапии
Fig. 1. Human immunodeficiency virus life cycle with antiretroviral therapy target sites

Антиретровирусная терапия представляет собой пожизненный режим лечения, состоящий из комбинаций 3–4 препаратов, направленных на подавление репликации вируса и предотвращение прогрессирования инфекции до стадии синдрома приобретенного иммунодефицита [2]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрены 7 классов антиретровирусных препаратов, в общей сложности более 40 наименований, классифицированных по типу воздействия на вирус [9]. К 1-му классу относятся ингибиторы

нуклеозидной обратной транскриптазы, такие как зидовудин, ламивудин и тенофовир. Второй класс включает ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, доравирин, этравирин). К ингибиторам протеазы 3-го класса относятся дарунавир, ритонавир и атазанавир. Четвертый класс – ингибиторы интегразы, такие как каботегравир, долутегравир и ралтегравир. Пятый класс включает ингибиторы прикрепления (фостемсавир, ибализумаб); антагонисты CCR5 (маравирок) составляют 6-й класс, а ингибиторы вирусной фузии, включая энфувиртид, образуют 7-й класс (табл. 1).

Таблица 1. Классы антиретровирусных препаратов с примерами, одобренные к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [9]

Table 1. Classes of FDA-approved antiretroviral drugs with examples [9]

Класс Class	Препараты Medications
Ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Зидовудин, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин Zidovudine, lamivudine, tenofovir, emtricitabine
Ингибиторы ненуклеозидной обратной транскриптазы Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Эфавиренз, доравирин, этравирин, рилпивирин Efavirenz, doravirine, etravirine, rilpivirine
Ингибиторы протеазы Protease inhibitors	Дарунавир, ритонавир, атазанавир Darunavir, ritonavir, atazanavir
Ингибиторы интегразы Integrase inhibitors	Каботегравир, долутегравир, ралтегравир Cabotegravir, dolutegravir, raltegravir
Ингибиторы прикрепления Attachment inhibitors	Фостемсавир, ибализумаб Fostemsavir, ibalizumab
Антагонисты CCR5 CCR5 antagonists	Маравирок Maraviroc
Ингибиторы вирусной фузии Fusion inhibitors	Энфувиртид Enfuvirtide

Клеточная иммунотерапия представляет собой биологический подход к лечению, основанный на модификации, активации или увеличении числа иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты, естественные киллеры (НК), или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для повышения их способности распознавать и уничтожать патологические клетки или инфекционные агенты в организме либо быть нечувствительными к проникновению ВИЧ.

Применение данного метода в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов представляет особый научный интерес, поскольку может рассматриваться как потенциальная альтернатива АРТ. Кроме того, клеточная иммунотерапия предлагает перспективы для ликвидации латентных резервуаров вируса, которые остаются недоступными для стандартных методов лечения. Результаты таких исследований открывают возможности для разработки стратегий полной эрадикации ВИЧ, что может революционизировать подход к лечению хронической ВИЧ-инфекции и сделать возможным долгосрочное ремиссионное состояние без необходимости в постоянном применении АРТ.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из ведущих методов среди инновационных подходов к терапии ВИЧ-1, открывая возможности для длительной ремиссии или функционального излечения. Этот метод предусматривает введение стволовых клеток, способных дифференцироваться в различные клеточные линии крови, восстанавливая нормальный гемопоэз у пациентов с заболеваниями крови, такими как лейкомия и лимфома, а также при некоторых формах иммунодефицита. В отношении ВИЧ-1 ТГСК предлагает уникальный способ замены иммунной системы пациента на донорские клетки, устойчивые к вирусу благодаря мутациям, таким как CCR5Δ32.

CCR5-тропные вирусы преобладают в большинстве вирусных штаммов, выделенных из организма человека по всему миру, и обычно выявляются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. В свою очередь, CXCR4-тропные вирусы встречаются реже и, как правило, обнаруживаются на более поздних стадиях заболевания [12]. Мутация CCR5Δ32 представляет собой делецию 3 2-й пары оснований после 185-й аминокислотной позиции, что приводит к образованию укороченного и нефункционального рецептора CCR5. Индивиды с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 (CCR5 delta32/delta32) демонстрируют устойчивость к ВИЧ-инфекции, вызванной CCR5-тропными вирусами, а у носителей гетерозиготных мутаций отмечается снижение прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита [13, 14].

Аллогенная ТГСК от донора с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 впервые была реализована G. Hütter

и соавт. у «Берлинского пациента» Тимоти Рэй Брауна, 40-летнего мужчины с ВИЧ и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [15]. ВИЧ-инфекция у него была диагностирована более чем за 10 лет до дебюта ОМЛ, и пациент получал АРТ, поддерживая число CD4-Т-лимфоцитов на уровне 415 кл/мм³ с неопределяемой вирусной нагрузкой. Лечение ОМЛ включало индукционную и консолидирующую химиотерапию, но после 1-й индукционной фазы, сопровождавшейся токсическими повреждениями печени и почек, АРТ была временно приостановлена, что привело к возобновлению вирусной репликации. Терапия была возобновлена немедленно до достижения стабильного уровня вирусной нагрузки, и через 3 мес РНК ВИЧ-1 снова не обнаруживалась. Еще через 7 мес после диагностики ОМЛ рецидивировал, и пациенту провели аллогенную трансплантацию стволовых клеток от HLA-идентичного донора с мутацией CCR5Δ32. Трансплантат включал $2,3 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала циклоспорин и анти тимоцитарный глобулин, а АРТ была возобновлена перед трансплантацией. Приживление клеток произошло на 13-й день, а острый кожный синдром РТПХ I степени был успешно контролирован корректировкой дозировки циклоспорина. Через 332 дня произошел рецидив ОМЛ и была проведена повторная трансплантация с применением цитарабина, гемтузамаба и однократной дозы облучения всего тела (200 кГр), которая привела к полной ремиссии ОМЛ и ВИЧ после полной отмены АРТ, сохранявшейся на 20-й месяц наблюдения.

В 2019 г. описан 2-й случай успешного лечения ВИЧ — «Лондонский пациент» [16]. После аллогенной ТГСК от донора с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 и терапии лимфомы Ходжкина у пациента наступила ремиссия ВИЧ-1. Зафиксирована легкая форма кишечной реакции РТПХ. АРТ была прекращена через 16 мес после трансплантации. Ремиссия ВИЧ-1 сохранялась на протяжении следующих 18 мес. В течение этого времени вирусная РНК ВИЧ-1 в плазме крови не выявлялась при концентрации <1 копии/мл, также не обнаружена ДНК ВИЧ-1 в периферических CD4-Т-лимфоцитах. При количественном анализе периферических CD4-Т-лимфоцитов не выявлено признаков реактивации вируса [16]. У пациента на протяжении 30 мес отмечалась ремиссия ВИЧ-1 без обнаружения признаков репликации вируса в крови, спинномозговой жидкости, тканях кишечника и лимфоидной системе, при этом донорский химеризм в периферических Т-клетках сохранялся на уровне 99 % [17].

На середину 2024 г. зафиксировано 5 случаев длительного излечения от ВИЧ у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК от доноров с гомозиготной мутацией CCR5Δ32. Недавно к ним добавился 6-й — «Женевский пациент», который также демонстрирует длительную ремиссию ВИЧ-1 после аллогенной ТГСК [18]. Это 53-летний мужчина, живущий в Швейцарии, у которого ВИЧ-1 был диагностирован в 1990 г., а в 2018 г. ему

поставили диагноз «миелоидная саркома», после чего была проведена ТГСК от донора с CCR5 дикого типа. На протяжении 32 мес после прекращения АРТ вирусная нагрузка в плазме крови оставалась неопределяемой. В этот период пациент продолжал лечение руксолитинибом для контроля хронической РТПХ. Хотя в CD4⁺-Т-клетках периодически обнаруживались низкие уровни провирусной ДНК, включая дефектные фрагменты, интактный вирус не выявлен. При этом CD4⁺-клетки оставались восприимчивыми к ВИЧ-1 в условиях *in vitro*. Снижение уровня антител к ВИЧ и отсутствие реакций ВИЧ-специфических Т-клеток указывают на отсутствие рецидива вируса после прекращения АРТ. Данные результаты подчеркивают возможность достижения ремиссии ВИЧ в контексте аллогенной ТГСК с CCR5 дикого типа.

Механизмы ремиссии ВИЧ-1 после ТГСК с мутацией CCR5Δ32 включают полную замену иммунной системы реципиента донорскими клетками, которые обладают устойчивостью к проникновению вируса, а также способны уничтожать инфицированные ВИЧ клетки [19]. Важную роль в этом играет РТПХ, при которой донорские иммунные клетки атакуют ВИЧ-инфицированные клетки. Режимы кондиционирования перед ТГСК, включающие химиотерапию и/или облучение, способствуют уничтожению как злокачественных, так и инфицированных клеток, снижая резервуар ВИЧ-1 и вирусную нагрузку [20].

Несмотря на обнадеживающие результаты отдельных случаев, ТГСК при ВИЧ связана с серьезными проблемами и рисками. Высокая заболеваемость и смертность, а также осложнения, такие как инфекции, органная дисфункция и РТПХ, представляют угрозу для здоровья пациентов [21]. Хотя РТПХ может помочь в ликвидации ВИЧ, ее управление требует длительного применения иммуносупрессивной терапии, что увеличивает риск инфекций и других осложнений. Это усложняет уход за пациентами и подчеркивает необходимость персонализированных лечебных подходов [22]. Так, использование ТГСК при ВИЧ направлено главным образом на лечение основного онкологического заболевания. Помимо этого, ключевым ограничением является доступность доноров с мутацией CCR5Δ32, встречающейся преимущественно у коренных жителей севера Европы, что затрудняет поиск совместимых доноров для этнически разнообразных групп.

Современные исследователи фокусируются на разработке альтернативных режимов кондиционирования, направленных на снижение токсичности, связанной с традиционными миелоаблативными методами [23]. Немиелоаблативные и режимы с пониженной интенсивностью исследуются для достижения достаточного приживления донорских клеток при одновременном уменьшении заболеваемости и смертности, связанных с трансплантацией [21]. Комбинированные подходы, включающие препараты для активации латентности и ингибиторы контрольных точек иммунитета, также

находятся в центре внимания для улучшения очистки латентных резервуаров ВИЧ-1 и достижения устойчивой ремиссии после трансплантации [22].

Перспективы ТГСК для лечения ВИЧ требуют расширения донорского пула через международное сотрудничество и оптимизацию методов редактирования генов для создания клеток, устойчивых к ВИЧ [24]. Персонализация режимов кондиционирования и посттрансплантационного ухода на основе индивидуальных характеристик пациентов и факторов заболевания будет иметь ключевое значение для улучшения результатов лечения и снижения осложнений, связанных с ТГСК [21]. Необходимы крупномасштабные клинические испытания для систематической оценки эффективности, безопасности и долгосрочной устойчивости ТГСК при ВИЧ-1 в различных группах пациентов, что позволит разработать надежные рекомендации для клинической практики и способствовать широкому внедрению этого потенциально революционного терапевтического подхода.

Генная терапия

Результаты исследований генной терапии, направленных на элиминацию CCR5 в ГСК, предлагают перспективный подход к восстановлению иммунной системы и защите от ВИЧ. Методы редактирования генов, такие как цинковая пальцевая нуклеаза (ZFN), эффекторная нуклеаза (TALEN) и технология CRISPR/Cas9, позволяют точно модифицировать геном для нокаута CCR5 в CD4⁺-Т-клетках и ГСК, открывая путь к возможной элиминации вируса у ВИЧ-инфицированных пациентов [25–27].

В предварительном исследовании ZFN-модифицированные CD4⁺-Т-клетки с нарушенным CCR5 были пересажены мышам NOD/SCID/IL2Rgamma с нулевым уровнем (NSG) [28]. Через 50 дней после инфицирования ВИЧ-1 у 8 из 10 мышей более 50 % CD4⁺-Т-клеток содержали мутированный CCR5, что сопровождалось снижением виремии и увеличением числа CD4⁺-Т-клеток в крови по сравнению с мышами, которым трансплантировали немодифицированные клетки [28]. Введение ZFN-модифицированных ГСК мышам привело к отсутствию РНК ВИЧ-1 в кишечных лимфоидных тканях через 10–12 нед после инфицирования [29]. Однако цитотоксичность ZFN, которая была связана с апоптозом клеток за счет перекрестного редактирования гена CCR2, ограничивала клиническое применение [28]. Для снижения нецелевых эффектов ZFN стали применяться ретровирусные векторы, такие как аденовирусные системы [25]. Хотя лентивирусные векторы демонстрируют высокую эффективность в разрушении целевых генов в клеточных линиях и первичных клетках, пенистые вирусные векторы обладают меньшей генотоксичностью и менее вероятно активируют соседние гены [30].

В ряде клинических испытаний продемонстрированы безопасность и перспективность ZFN-терапии

для разрушения CCR5 в CD4⁺-Т-клетках и CD34⁺ ГСК. В завершённом исследовании фазы I использование аутологичных CD4⁺-Т-клеток с CCR5 ZFN привело к значительному снижению потерь CD4⁺-Т-клеток по сравнению с немодифицированными клетками, а у четверти пациентов после прекращения терапии РНК ВИЧ стала необнаруживаемой [21]. Эти данные подтверждают безопасность и эффективность ZFN-модификации, хотя малый размер выборки ограничивает выводы. Результаты продолжающихся исследований должны предоставить новые данные для разработки стратегий лечения [31].

TALENs, подобно ZFN, используют неспецифическую нуклеазу FokI, соединённую с ДНК-связывающим доменом [26]. TALENs демонстрируют эффективность редактирования CCR5, сопоставимую с ZFN, с минимальной нецелевой активностью в локусе CCR2 и без влияния на клеточный цикл [32]. Благодаря значительно меньшей цитотоксичности TALENs могут рассматриваться как предпочтительная альтернатива ZFN.

Культивирование клеток с TALEN показало >50 % эффективность расщепления для воспроизведения мутации CCR5Δ32 в CD4⁺-клетках без селекции; рекомбинация CCR5 на CCR5Δ32 произошла в 8,8 % клеток-мишеней, устойчивых к ВИЧ [33]. Это открывает перспективы для использования TALEN в создании сайт-специфических гомозиготных делеций в геномах млекопитающих. После переноса матричной РНК TALEN в CD4⁺-Т-клетки разрушение аллелей CCR5 достигло 90 % без наличия нецелевой активности и клетки нормально пролиферировали, что прокладывает путь для клинического применения CD34⁺ ГСК [34].

Система CRISPR/Cas9 представляет собой современный инструмент для редактирования генома, использующий заранее разработанную последовательность направляющей РНК для точной идентификации мишеней в геноме [27]. Она обеспечивает в 4,8 раза большую эффективность редактирования по сравнению с TALEN при нацеливании на тот же участок гена CCR5 [35]. Благодаря высокой точности, эффективности и сниженным затратам CRISPR/Cas9 превосходит методы редактирования, основанные на ZFN и TALEN, вызывая значительный интерес в научном сообществе.

Ф. Теке и соавт. использовали CRISPR/Cas9 в сочетании с технологией PiggyBac для создания CD34⁺ ГСК, генетически модифицированных для сопротивления вирусам, тропным к CCR5 и частично к CCR5/CXCR4 [36]. После трансплантации модифицированных ГСК мышам NSG подтверждены делеции CCR5 с помощью полимеразной цепной реакции. Сочетание CRISPR/Cas9 с двойной направляющей РНК обеспечивало биаллельную инактивацию CCR5 на уровне 42 %, при этом число нецелевых мутаций составило около 0,6 % [37]. Человеческие CD4⁺-Т-клетки, подвергнутые воздействию ВИЧ-1, сохраняли стабильность, а уровень вирусной РНК снижался по сравнению с контрольными мышами, что указывает на успешное создание

CCR5-аблационных CD4⁺-клеток, обеспечивающих устойчивость к ВИЧ-1 *in vivo* [38].

В недавнем клиническом исследовании оценены целесообразность и безопасность трансплантации ГСК, модифицированных CRISPR/Cas9 с CCR5-мутацией, у ВИЧ-инфицированных пациентов с острым лимфобластным лейкозом [39]. Пациенты получили ТГСК после кондиционирования циклофосфамидом и анти-тимоцитарным глобулином, при этом наблюдалась полная ремиссия острого лимфобластного лейкоза. Однако эффективность редактирования генов составила лишь 17,8 % до ТГСК, а частота CCR5-редактированных клеток колебалась от 5,20 до 8,28 % после ТГСК. Доля CCR5-редактированных CD4⁺ (около 2 %) и CD8⁺ (около 1 %) клеток в периферической крови была значительно ниже, что не позволяло достичь излечения от ВИЧ. Механизмы низкой выживаемости модифицированных клеток остаются неясными и требуют дальнейшего исследования. Для повышения эффективности CRISPR/Cas9-опосредованной аблации CCR5 в ГСК необходимы последующие высококачественные исследования.

Гомозиготность по CCR5Δ32 не обеспечивает полной защиты от ВИЧ, поскольку зарегистрированы случаи инфицирования у лиц с генотипом CCR5Δ32/Δ32 вирусами Х4 или R5Х4 [40]. Одна из перспективных стратегий включает редактирование генома или подавление CXCR4, что позволяет применять аналогичные методы генной терапии, использованные для CCR5.

Результаты исследований показали, что ZFNs эффективно разрушают как CCR5, так и CXCR4 в CD4⁺-Т-клетках человека. Эти корецепторные отрицательные клетки обладают способностью к нормальному размножению и обеспечивают защиту от ВИЧ-1, использующих CCR5 и CXCR4 как *in vitro*, так и *in vivo* [40]. В то же время редактирование CCR5 и CXCR4 с помощью CRISPR/Cas9 демонстрирует высокую эффективность защиты от этих штаммов в клеточных линиях CD4⁺, достигая 55 % для CCR5 и 36 % для CXCR4 [41]. Побочные эффекты остаются незначительными, генотоксичность отсутствует, и размножение клеток происходит без отклонений [42].

Однако CXCR4 играет ключевую роль в функционировании многих тканей, включая кроветворную, иммунную и нервную системы [43]. Он необходим для поддержания ГСК, и его дефицит может нарушить миграцию и движение этих клеток [44]. Поэтому прямая генная терапия для CXCR4 может быть проблематичной. Интересным подходом является сочетание CRISPR/Cas9 с технологией транспозонов PiggyBac, позволяющее создать мутант P191A, который не вызывает побочных эффектов и избыточной ДНК. Замена CXCR4 на мутацию P191A снизила репликацию ВИЧ-1 на 59,2 % [45].

В ходе исследований генной терапии были предприняты попытки восстановления ДНК с интегрированным ВИЧ [46]. Использование механизма негомологичного

соединения концов для восстановления поврежденной ДНК приводит к вставкам и удалениям (инделам), часто нарушающим ее функциональность. Результаты исследований на основе ВИЧ-1 показали, что многие из этих инделов являются летальными для вируса, но некоторые приводят к образованию репликативно-компетентных вирусов, устойчивых к Cas9/sgRNA [46]. Неожиданный вклад Cas9 в развитие вирусной резистентности объясняется тем, что некоторые инделы, не влияющие на репликацию, становятся невосприимчивыми к sgRNA из-за изменений в последовательности ДНК-мишени. Это наблюдение подчеркивает 2 противоположных эффекта действия Cas9/sgRNA: инактивацию ВИЧ-1 и ускорение его репликации, что ограничивает применение этого подхода в терапии ВИЧ-1 [47].

Химерный антигенный рецептор

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) значительно изменила подходы к иммунотерапии, продемонстрировав успешные клинические результаты, что привело к одобрению 4 CAR-T-клеточных препаратов для лечения рефрактерных В-клеточных злокачественных опухолей и дополнительно 2 препаратов для множественной миеломы со стороны FDA и EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам). CAR-T-клетки, как правило, представляют собой аутологичные Т-лимфоциты, выделенные у пациента методом афереза, которые затем модифицируются для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). Структура CAR состоит из внеклеточного домена, распознающего антиген, полученного из антитела, трансмембранного домена или шарнира, а также внутриклеточных костимулирующих и сигнальных доменов, активирующих Т-клетку. После генетической модификации Т-клетки культивируются и вводятся обратно пациенту, где они способны распознавать и уничтожать опухолевые клетки, экспрессирующие целевой антиген.

J.S. Abramson и соавт. описали 2 пациентов с ВИЧ и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, которые успешно получили лечение с использованием анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии аxicabtagene ciloleucel (Yescarta), созданной из их собственных аутологичных Т-клеток [48]. Один из пациентов на момент получения клеточного продукта имел вирусную нагрузку ВИЧ в 67 копий/мл в связи с нерегулярным применением АРТ и уровень CD4-клеток 52 кл/мм^3 , а абсолютное число лимфоцитов составляло 450 кл/мм^3 . У него развились синдром высвобождения цитокинов II степени на 7-й день и неврологическая токсичность III степени на 9-й день, однако оба осложнения были успешно купированы и через год у пациента сохранялась ремиссия диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. У 2-го пациента с EBV-положительной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой вирусная нагрузка ВИЧ не выявлена

на фоне проведения АРТ и введение CAR-T-клеток не сопровождалось побочными эффектами. Он также оставался в ремиссии на момент окончания исследования. Данные случаи демонстрируют, что: 1) CAR-T-клеточные продукты могут быть успешно созданы у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ; 2) CAR-T-клетки могут безопасно вводиться одновременно с АРТ; 3) CAR-T-клетки могут вызывать длительную ремиссию у пациентов с рефрактерной ВИЧ-ассоциированной В-клеточной лимфомой.

Результаты клинических исследований CAR-T-клеток 1-го поколения, направленных против ВИЧ с использованием внеклеточного домена CD4 для связывания с гликопротеином оболочки (Env) ВИЧ, продемонстрировали их долгосрочную безопасность и стабильность у пациентов с ВИЧ, но ограниченную эффективность в контроле инфекции [49]. Это может быть связано с низкой активностью этих клеток, так как они имели только 1 домен, направленный против ВИЧ, и сигнальный мотив TCR ζ (сигнал 1), но не имели костимулирующего домена (сигнал 2), что снижало их эффективность, а также с повышенной восприимчивостью к ВИЧ из-за экспрессии CD4 и CCR5 [50]. Современные CAR-T-клетки 2-го поколения, сконструированные с мультитаргетными рецепторами, нацеленными на Env ВИЧ и дополненные костимулирующими доменами, разработаны для преодоления этих ограничений [50]. Эти новые подходы распознают консервативные участки гликопротеина Env ВИЧ-1, предотвращают иммунные уклонения вируса и усиливают устойчивость CAR-T-клеток к ВИЧ-инфекции, повышая их цитотоксическую активность в отношении инфицированных клеток.

Ключевую роль в излечении ВИЧ играет устранение латентного резервуара вируса, который в основном представлен CD4⁺-Т-клетками памяти. Этот резервуар сохраняется благодаря клональной экспансии клеток, содержащих интактный провирус, и продолжающейся низкоуровневой инфекции, несмотря на эффективную АРТ [51]. Клетки миелоидного происхождения, такие как моноциты, также участвуют в сохранении вируса, поскольку они устойчивы к цитотоксическому воздействию, способны мигрировать в труднодоступные для CD8⁺-Т-клеток ткани и могут дифференцироваться в долгоживущие макрофаги с потенциалом самообновления, что способствует возобновлению инфекции после прекращения АРТ [52]. Уничтожение этих клеточных популяций или их реактивация в латентной фазе является важным аспектом разработки новых методов лечения ВИЧ.

K. Anthony-Gonda и соавт. описали лентивирусный вектор на основе ВИЧ-1, кодирующий 2 анти-ВИЧ CAR-молекулы (D13 = mD1.22-CAR и m36.4-CAR), названный duoCAR [53]. Этот вектор нацелен на 2 консервативных эпитопа гликопротеина gp120 Env ВИЧ-1, участвующих в связывании с CD4 (mD1.22-CAR) и корецептором (m36.4-CAR). Первичная трансдукция Т-клеток вирусом D13 LV обеспечила широкую

и эффективную активность против ВИЧ, что позволило уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки у гуманизированных мышей. В последующем исследовании разработан клинически оптимизированный D13 duoCAR LV, который показал способность генерировать анти-ВИЧ duoCAR T-клетки с высокой эффективностью *in vitro* в уничтожении инфицированных моноцитов и CD4⁺-Т-клеток, а также *in vivo* — с миграцией к очагам ВИЧ-инфекции в селезенке и подавлением вируса [54]. В приведенных исследованиях новаторских препаратов представлены значимые клинические данные, основанные на предыдущих экспериментах *in vitro* и *in vivo* и приведшие к началу 1-го клинического исследования I/IIa фазы, которое направлено на оценку безопасности и терапевтической эффективности использования duoCAR T-клеток против ВИЧ-инфекции у живущих с ней пациентов [55].

По мнению ряда авторов, НК-клетки могут стать значимым ресурсом для повышения эффективности терапии ВИЧ-1 благодаря их ключевой роли в противовирусной защите и способности преодолевать ограничения, присущие Т-клеточным подходам [56–58]. Обладая уникальными свойствами и высокой реактивностью, популяции памяти НК-клеток рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки иммунотерапии, способной улучшить контроль над ВИЧ-1. Более того, НК-клетки предлагают альтернативу Т-клеткам в создании CAR-конструктов: например, аллогенные НК-клетки несут минимальный риск индуцирования РТПХ, что делает их пригодными для масштабируемого и экономически доступного иммунотерапевтического подхода [59]. Кроме того, CAR-НК-клетки не вызывают нейротоксичности или синдрома высвобождения цитокинов и сохраняют естественную способность распознавать и уничтожать клетки-мишени через рецепторы, кодируемые зародышевой линией, тем самым снижая риск потери иммуноконтроля даже при мутациях и альтернативном сплайсинге, способных приводить к устойчивости к CAR [59].

Для прицельного уничтожения CD4⁺-Т-клеток, инфицированных ВИЧ-1, созданы НК-клетки с CD4ζ CAR, связывающим gp120 ВИЧ-1 и передающим сигнал через домен CD3ζ. Хотя эти клетки показали способность подавлять репликацию ВИЧ-1 *in vitro*, их эффективность *in vivo* ограничена, вероятно, из-за недостатка костимулирующей поддержки [60]. Добавление костимулирующего домена 4-1BB значительно увеличивает эффективность CAR-НК-клеток против лейкозных клеток, а также повышает цитотоксичность НК-клеток, экспрессирующих CAR [61]. Интеграция сигнального адаптерного белка DAP12, ассоциированного с активирующими рецепторами НК-клеток, такими как NKG2C и KIR3DS1, в отличие от CD3ζ, также значительно улучшает цитолитическую активность CAR-НК-клеток, нацеленных на антиген стволовых клеток предстательной железы. Специфическая цитотоксичность этих CAR-НК-клеток дополнительно

усиливается за счет несовпадений KIR-HLA, что приводит к усилению их эффективности в уничтожении клеток-мишеней [62].

Новые подходы включают универсальные CAR-НК-клетки, разработанные R.M. Lim и соавт., которые распознают 2,4-динитрофенил (DNP) и могут быть направлены на различные эпитопы gp160 ВИЧ-1 через антитела, конъюгированные с DNP [58]. Ограничением данного универсального подхода является то, что до 1 % человеческих антител могут естественно распознавать DNP, создавая потенциальную конкуренцию за связывание с DNP-конъюгированными адаптерами для CAR-НК-клеток, нацеленных на DNP [56]. Одним из путей преодоления этого ограничения является разработка CAR-антител с более высоким сродством к DNP, что может улучшить их взаимодействие с DNP-связывающими адаптерами [58]. В дальнейших исследованиях необходимо сосредоточиться на подтверждении *in vivo* эффективности и безопасности конструкции, а также оптимизации универсальных CAR-НК-клеток путем включения костимулирующих или НК-специфичных сигнальных доменов, таких как комплекс KIR3DS1/DAP12 [63].

Заключение

Антиретровирусная терапия эффективно подавляет вирусную репликацию ВИЧ-1, однако не устраняет вирус из организма. Латентные вирусные резервуары, сохраняясь в долгоживущих покоящихся CD4⁺-Т-клетках, остаются основным препятствием для излечения, обеспечивая возобновление вирусной нагрузки в случае прекращения АРТ. Это обуславливает необходимость пожизненного соблюдения режима терапии, сопровождающегося рисками долгосрочной токсичности. Кроме того, вирус герпеса человека 8-го типа играет роль в прогрессировании ВИЧ-1-инфекции, ассоциируясь с хроническим воспалением, снижением иммунной функции и ускоренным старением иммунной системы. Таким образом, лица с ВИЧ имеют повышенный риск сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии и онкологические процессы, что подчеркивает необходимость разработки терапий, направленных как на борьбу с ВИЧ-1, так и на улучшение общего состояния здоровья пациентов.

Хотя идеальной целью является полное излечение, сложность ликвидации репликативно-компетентного вируса сместила внимание на стратегии, обеспечивающие функциональное излечение, т. е. подавление вируса до неопределяемого уровня без необходимости постоянной АРТ. Подход «бей и беги» предлагает активировать латентные ВИЧ-1-инфицированные клетки, делая их мишенью для иммунного уничтожения в условиях АРТ. Однако реактивация вируса лишь увеличивает уровень его РНК в клетках, не снижая размер резервуара. Более того, дефицит и дисфункция Т-клеток, а также присутствие мутантных вирусов, ускользающих от иммунного надзора, ограничивают эффективность

данной стратегии, что подчеркивает необходимость ее дальнейшей оптимизации.

Современные подходы к лечению ВИЧ, включая клеточную иммунотерапию с CAR-T- и НК-клетками, а также ТГСК и генные технологии на основе CRISPR/Cas9, представляют собой важный шаг в направлении улучшения результатов терапии и достижения более устойчивого контроля над инфекцией. Обсужденные клинические случаи, где CAR-T-клетки продемонстрировали эффективность у пациентов с ВИЧ и ассоциированными злокачественными опухолями, подчеркивают возможность успешного применения данной терапии даже в условиях активной вирусной нагрузки и сопутствующей АРТ.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВИЧ, особенно в сочетании с мутацией CCR5Δ32, также демонстрирует многообещающие результаты. Этот подход продемонстрировал потенциал излечения у некоторых пациентов, таких как «Берлинский пациент» и «Лондонский пациент», ставя тем самым вопросы о возможности использования стволовых клеток для достижения ремиссии у широкой популяции людей с ВИЧ. Однако ТГСК является инвазивной процедурой с высоким риском осложнений и требует дальнейших исследований для оценки ее долгосрочной безопасности и эффективности.

В дополнение к этим подходам технологии редактирования генома, такие как CRISPR/Cas9, предлагают новые возможности для прямого устранения вирусной ДНК из генома инфицированных клеток. Результаты исследований показывают, что CRISPR/Cas9 может эффективно и целенаправленно нацеливаться на провирус ВИЧ, позволяя потенциально излечивать клетки от инфекции. Это открывает новые горизонты в разработке терапий, которые могут быть использованы как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами, такими как CAR-T-клеточная терапия и антиретровирусные препараты.

Несмотря на положительные результаты применения CAR-T-клеток, возникшие побочные эффекты, такие как синдром высвобождения цитокинов и неврологическая токсичность, требуют дальнейшего изучения и оптимизации терапевтических подходов. Перспективные разработки CAR-T-клеток 2-го поколения, направленные на улучшение цитотоксической активности и преодоление ограничений предыдущих моделей, показывают обнадеживающие результаты в экспериментальных исследованиях и клинических испытаниях.

Ключевым аспектом успешного лечения ВИЧ является устранение латентных резервуаров вируса, что подразумевает необходимость разработки новых стратегий, направленных на CD4⁺-Т-клетки памяти и миелоидные клетки, способствующие сохранению инфекции. В этом контексте лентивирусные векторы, такие как duoCAR, представляют собой инновационные инструменты, способные обеспечить специфическую и эффективную атаку на ВИЧ-инфицированные клетки.

Также следует отметить потенциал НК-клеток в контексте противовирусной терапии. Их уникальные свойства, способность к быстрому реагированию и низкий риск возникновения РТПХ делают их перспективными кандидатами для создания безопасных и эффективных методов иммунотерапии. Результаты дальнейших исследований, направленных на оптимизацию CAR-НК-клеток с добавлением костимулирующих доменов и адаптерных белков, могут значительно повысить их эффективность в уничтожении ВИЧ-инфицированных клеток.

Применение АРТ в сочетании с клеточной иммунотерапией на основе ТГСК и технологий редактирования генома открывает новые горизонты в лечении ВИЧ, обеспечивая более глубокую ремиссию и возможность излечения. Однако для реализации этих перспектив необходимо дальнейшее исследование механизмов действия, безопасности и долгосрочных результатов применения этих терапий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». 2024. Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfzlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu.pdf State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Russian Federation in 2023". 2024. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ.).
2. Адгамов Р.Р., Антонова А.А., Огаркова Д.А. и др. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: современные тенденции диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2024;16(1):45–59. DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59
Adgamon R.R., Antonova A.A., Ogarkova D.A. et al. HIV-infection in the Russian Federation: current diagnostic trends. VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders 2024;16(1):45–59. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59
3. Bongiovanni M., Casana M., Tincati C., d'Arminio Monforte A. Treatment interruptions in HIV-infected subjects. J Antimicrob Chemother 2006;58(3):502–5. DOI: 10.1093/jac/dkl268
4. Wearne N., Davidson B., Blockman M. et al. HIV, drugs and the kidney. Drugs Context 2020;9:2019-11-1. DOI: 10.7573/dic.2019-11-1
5. Nachega J.B., Hsu A.J., Uthman O.A. et al. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. AIDS 2012;26(1):39–53. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835584ea
6. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017;12(1):17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adaptive immunotherapy with genetically modified T-lymphocytes

- expressing chimeric antigenic receptors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):17–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
7. Zhang Y., Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020;17(8):807–21. DOI: 10.1038/s41423-020-0488-6
8. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868–71. DOI: 10.1126/science.6189183
9. Van Heuvel Y., Schatz S., Rosengarten J.F., Stitz J. Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. *Toxins (Basel)* 2022;14(2):138. DOI: 10.3390/toxins14020138
10. Reeves J.D., Doms R.W. Human immunodeficiency virus type 2. *J Gen Virol* 2002;83(6):1253–65. DOI: 10.1099/0022-1317-83-6-1253
11. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Литтерра, 2016. 168 с. Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R., Mazus A.I. Morphological aspects of HIV infection. Moscow: Litterra, 2016. 168 p. (In Russ.).
12. Allers K., Schneider T. CCR5Δ32 mutation and HIV infection: basis for curative HIV therapy. *Current Opin Virol* 2015;14:24–9. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.06.007
13. Liu R., Paxton W.A., Choe S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86(3):367–77. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80110-5
14. Walli R., Reinhart B., Luckow B. et al. HIV-1-infected long-term slow progressors heterozygous for delta32-CCR5 show significantly lower plasma viral load than wild-type slow progressors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(3):229–33. DOI: 10.1097/00042560-199807010-00005
15. Hütter G., Nowak D., Mossner M. et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(7):692–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0802905
16. Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E. et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019;568(7751):244–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4
17. Gupta R.K., Peppas D., Hill A.L. et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 2020;7(5):340–7. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2
18. Sáez-Cirión A., Mamez A.C., Avettand-Fenoel V. et al. Sustained HIV remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells. *Nat Med* 2024;30(12):3544–54. DOI: 10.1038/s41591-024-03277-z
19. Kordelas L., Verheyen J., Beelen D.W. et al. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014;371(9):880–2. DOI: 10.1056/NEJMc1405805
20. Henrich T.J., Hanhauser E., Marty F.M. et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med* 2014;161(5):319–27. DOI: 10.7326/M14-1027
21. Tebas P., Stein D., Tang W.W. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014;370(10):901–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1300662
22. Kiem H.P., Jerome K.R., Deeks S.G., McCune J.M. Hematopoietic-stem-cell-based gene therapy for HIV disease. *Cell Stem Cell* 2012;10(2):137–47. DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.015
23. Yükl S.A., Boritz E., Busch M. et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 2013;9(5):e1003347. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003347
24. Symons J., Chopra A., Malatinkova E. et al. HIV integration sites in latently infected cell lines: evidence of ongoing replication [published correction appears in *Retrovirology* 2017;14(1):23]. *Retrovirology* 2017;14(1):2. DOI: 10.1186/s12977-016-0325-2
25. Ji H., Lu P., Liu B. et al. Zinc-finger nucleases induced by HIV-1 tat excise HIV-1 from the host genome in infected and latently infected cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;12:67–74. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.04.014
26. Joung J.K., Sander J.D. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(1):49–55. DOI: 10.1038/nrm3486
27. Dash P.K., Kaminski R., Bella R. et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun* 2019;10(1):2753. DOI: 10.1038/s41467-019-10366-y
28. Perez E.E., Wang J., Miller J.C. et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4⁺ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):808–16. DOI: 10.1038/nbt1410
29. Holt N., Wang J., Kim K. et al. Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 *in vivo*. *Nat Biotechnol* 2010;28(8):839–47. DOI: 10.1038/nbt.1663
30. Cai Y., Bak R.O., Mikkelsen J.G. Targeted genome editing by lentiviral protein transduction of zinc-finger and TAL-effector nucleases. *Elife* 2014;3:e01911. DOI: 10.7554/eLife.01911
31. ClinicalTrials.gov (NCT02500849). Safety study of zinc finger nuclease CCR5-modified hematopoietic stem/progenitor cells in HIV-1 infected patients. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02500849?intr=NCT02500849&rank=1>
32. Mussolino C., Alzubi J., Fine E.J. et al. TALENs facilitate targeted genome editing in human cells with high specificity and low cytotoxicity. *Nucleic Acids Res* 2014;42(10):6762–73. DOI: 10.1093/nar/gku305
33. Yu A.Q., Ding Y., Lu Z.Y. et al. TALENs-mediated homozygous CCR5Δ32 mutations endow CD4⁺ U87 cells with resistance against HIV-1 infection. *Mol Med Rep* 2018;17(1):243–9. DOI: 10.3892/mmr.2017.7889
34. Romito M., Juillerat A., Kok Y.L. et al. Preclinical evaluation of a novel TALEN targeting CCR5 confirms efficacy and safety in conferring resistance to HIV-1 infection. *Biotechnol J* 2021;16(1):e2000023. DOI: 10.1002/biot.202000023
35. Nerys-Junior A., Braga-Dias L.P., Pezzuto P. et al. Comparison of the editing patterns and editing efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 when targeting the human CCR5 gene. *Genet Mol Biol* 2018;41(1):167–79. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0065
36. Teque F., Ye L., Xie F. et al. Genetically-edited induced pluripotent stem cells derived from HIV-1-infected patients on therapy can give rise to immune cells resistant to HIV-1 infection. *AIDS* 2020;34(8):1141–9. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002539
37. Mandal P.K., Ferreira L.M., Collins R. et al. Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell* 2014;15(5):643–52. DOI: 10.1016/j.stem.2014.10.004
38. Xu L., Yang H., Gao Y. et al. CRISPR/Cas9-mediated CCR5 ablation in human hematopoietic stem/progenitor cells confers HIV-1 resistance *in vivo*. *Mol Ther* 2017;25(8):1782–9. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.027
39. Xu L., Wang J., Liu Y. et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381(13):1240–7. DOI: 10.1056/NEJMoa1817426
40. Didigu C.A., Wilen C.B., Wang J. et al. Simultaneous zinc-finger nuclease editing of the HIV coreceptors ccr5 and cxcr4 protects CD4⁺ T cells from HIV-1 infection. *Blood* 2014;123(1):61–9. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521229
41. Yu S., Yao Y., Xiao H. et al. Simultaneous knockout of CXCR4 and CCR5 genes in CD4⁺ T cells via CRISPR/Cas9 confers resistance to both X4- and R5-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. *Hum Gene Ther* 2018;29(1):51–67. DOI: 10.1089/hum.2017.032
42. Liu Z., Chen S., Jin X. et al. Genome editing of the HIV co-receptors CCR5 and CXCR4 by CRISPR-Cas9 protects CD4⁺ T cells from HIV-1 infection. *Cell Biosci* 2017;7:47. DOI: 10.1186/s13578-017-0174-2

43. Ma Q., Jones D., Borghesani P.R. et al. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(16):9448–53. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9448
44. Dar A., Kollet O., Lapidot T. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice. *Exp Hematol* 2006;34(8):967–75. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.04.002
45. Liu Y., Zhou J., Pan J.A. et al. A novel approach to block HIV-1 coreceptor CXCR4 in non-toxic manner. *Mol Biotechnol* 2014;56(10):890–902. DOI: 10.1007/s12033-014-9768-7
46. Wang Z., Pan Q., Gendron P. et al. CRISPR/Cas9-derived mutations both inhibit HIV-1 replication and accelerate viral escape. *Cell Rep* 2016;15(3):481–9. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.042
47. Kitawi R., Ledger S., Kelleher A.D., Ahlenstiel C.L. Advances in HIV gene therapy. *Int J Mol Sci* 2024;25(5):2771. DOI: 10.3390/ijms25052771
48. Abramson J.S., Irwin K.E., Frigault M.J. et al. Successful anti-CD19 CAR T-cell therapy in HIV-infected patients with refractory high-grade B-cell lymphoma. *Cancer* 2019;125(21):3692–8. DOI: 10.1002/cncr.32411
49. Scholler J., Brady T.L., Binder-Scholl G. et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci Transl Med* 2012;4(132):132ra53. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003761
50. Liu L., Patel B., Ghanem M.H. et al. Novel CD4-based bispecific chimeric antigen receptor designed for enhanced anti-HIV potency and absence of HIV entry receptor activity. *J Virol* 2015;89(13):6685–94. DOI: 10.1128/JVI.00474-15
51. Neidleman J., Luo X., Frouard J. et al. Phenotypic analysis of the unstimulated *in vivo* HIV CD4 T cell reservoir. *Elife* 2020;9:e60933. DOI: 10.7554/eLife.60933
52. Connick E., Mattila T., Folkvord J.M. et al. CTL fail to accumulate at sites of HIV-1 replication in lymphoid tissue. *J Immunol* 2007;178(11):6975–83. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.6975
53. Anthony-Gonda K., Bardhi A., Ray A. et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad *in vitro* antiviral activity and potent *in vivo* elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med* 2019;11(504):eaav5685. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5685
54. Anthony-Gonda K., Ray A., Su H. et al. *In vivo* killing of primary HIV-infected cells by peripheral-injected early memory-enriched anti-HIV duoCAR T cells. *JCI Insight* 2022;7(21):e161698. DOI: 10.1172/jci.insight.161698
55. ClinicalTrials.gov (NCT04648046). CAR-T cells for HIV infection. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046?cond=HIV&term=CAR%20T%20cells&limit=25&page=1&rank=5#publications>
56. Anderko R.R., Mailliard R.B. Mapping the interplay between NK cells and HIV: therapeutic implications. *J Leukoc Biol* 2023;113(2):109–38. DOI: 10.1093/jleuko/qiac007
57. Perera Molligoda Arachchige A.S. NK cell-based therapies for HIV infection: investigating current advances and future possibilities. *J Leukoc Biol* 2022;111(4):921–31. DOI: 10.1002/JLB.5RU0821-412RR
58. Lim R.M., Rong L., Zhen A., Xie J. A universal CAR-NK cell targeting various epitopes of HIV-1 gp160. *ACS Chem Biol* 2020;15(8):2299–310. DOI: 10.1021/acschembio.0c00537
59. Mehta R.S., Randolph B., Daher M., Rezvani K. NK cell therapy for hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2018;107(3):262–70. DOI: 10.1007/s12185-018-2407-5
60. Abate-Daga D., Davila M.L. CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16014. DOI: 10.1038/mto.2016.14
61. Imai C., Iwamoto S., Campana D. Genetic modification of primary natural killer cells overcomes inhibitory signals and induces specific killing of leukemic cells. *Blood* 2005;106(1):376–83. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4797
62. Töpfer K., Cartellieri M., Michen S. et al. DAP12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy. *J Immunol* 2015;194(7):3201–12. DOI: 10.4049/jimmunol.1400330
63. Carr W.H., Rosen D.B., Arase H. et al. Cutting Edge: KIR3DS1, a gene implicated in resistance to progression to AIDS, encodes a DAP12-associated receptor expressed on NK cells that triggers NK cell activation. *J Immunol* 2007;178(2):647–51. DOI: 10.4049/jimmunol.178.2.647

Вклад авторов

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzade, A.A. Ogannisyan: research design development, review of publications on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Фаенко / A.P. Faenko: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>
 Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>
 Ч.К. Мабудзаде / Ch.K. Mabudzade: <https://orcid.org/0000-0002-2789-4791>
 А.А. Оганнисян / A.A. Ogannisyan: <https://orcid.org/0009-0006-9816-1858>

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/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

Инвазивный аспергиллез у пациентов с острым миелоидным лейкозом: сложности выбора первой линии терапии в реальной клинической практике и фармакоэкономический анализ целесообразности применения новых антимикотиков

Ю.С. Осипов¹, А.А. Антонов², В.В. Иванов¹, Г.Н. Салогуб¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²R-Health Consult; Россия, 119034 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11, корп. 2

Контакты: Юрий Сергеевич Осипов yosipov88@yandex.ru,
Артем Алексеевич Антонов antonov@r-healthconsult.com

В статье рассмотрены эпидемиология и сложности диагностики инвазивного аспергиллеза у пациентов с острым миелоидным лейкозом, роль фармакокинетических и фармакогенетических исследований в выборе оптимального режима терапии. Предпринята попытка фармакоэкономического анализа для создания оптимальной стратегии лечения данного осложнения.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, изавуконазол, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Осипов Ю.С., Антонов А.А., Иванов В.В., Салогуб Г.Н. Инвазивный аспергиллез у пациентов с острым миелоидным лейкозом: сложности выбора первой линии терапии в реальной клинической практике и фармакоэкономический анализ целесообразности применения новых антимикотиков. Онкогематология 2025;20(2):126–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: difficulties in choosing first-line therapy in real clinical practice and pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using new antifungal drugs

Yu.S. Osipov¹, A.A. Antonov², V.V. Ivanov¹, G.N. Salogub¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²R-Health Consult; Build. 2, 11 Timura Frunze St., Moscow 119034, Russia

Contacts: Yuriy Sergeevich Osipov yosipov88@yandex.ru,
Artem Alekseevich Antonov antonov@r-healthconsult.com

The article discusses the epidemiology and difficulties of diagnosing invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia, the role of pharmacokinetic and pharmacogenetic studies in choosing the optimal treatment regimen, and an attempt at pharmacoeconomic analysis to create an optimal treatment strategy for this complication.

Keywords: invasive aspergillosis, invasive mycosis, pharmacoeconomic analysis

For citation: Osipov Yu.S., Antonov A.A., Ivanov V.V., Salogub G.N. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: difficulties in choosing first-line therapy in real clinical practice and pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using new antifungal drugs. Oncohematology 2025;20(2):126–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

Введение

Одной из причин неудач терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) является развитие инфекционных осложнений бактериальной или микотической этиологии, которые, как правило, возникают в периоде метапластической или постцитостатической нейтропении IV степени (агранулоцитоз). Данные о частоте развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у пациентов с ОМЛ вариабельны и могут различаться между центрами в зависимости от условий стационара, наличия доступа к первичной антимикотической профилактики, варианта индукционного режима, достижения или недостижения ремиссии заболевания. До 93,1 % всех случаев ИГИ у пациентов данной категории ассоциированы с плесневыми грибами, ведущее место среди них занимают инвазивный аспергиллез (ИА) и инвазивный мукормикоз (ИМ) [1].

В проспективном исследовании RIFI (NCT01519648) охарактеризована эпидемиология ИА в условиях реальной клинической практики в России: частота ИА у взрослых пациентов с впервые выявленным ОМЛ составила 12,2 %, при рефрактерных/рецидивных формах — 23,9 % [2].

Не утратила актуальности проблема ИГИ и при применении нехимиотерапевтических стратегий лечения ОМЛ: частота развития инвазивных микозов при терапии впервые выявленного ОМЛ в отсутствие первичной антифунгальной профилактики может составлять до 17 % при проведении индукционного режима «5-азациитидин + венетоклакс» (из них 5,6 % случаев классифицированы как доказанный и вероятный ИА), до 18 % (классифицированы как вероятный ИА) — при проведении монотерапии гипометилирующими препаратами (5-азациитидин) [3, 4].

На протяжении многих лет 1-й линией терапии ИА с максимальным уровнем доказательности являлся вориконазол, однако ограничение применения препарата у пациентов с тяжелым поражением печени или почек, неблагоприятное влияние на интервал QT, широкий спектр межлекарственных взаимодействий, нелинейная фармакокинетика препарата диктовали потребность в создании новых антифунгальных препаратов, одним из которых явился триазольный антимикотик следующего поколения — изавуконазол.

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы SECURE показано, что изавуконазол имеет сходную эффективность по сравнению с вориконазолом при терапии ИА по смертности от всех причин на 42-й и 84-й дни после начала терапии. Частота клинического, микологического и радиологического ответов на терапию была сопоставима в обеих группах сравнения. В то же время в группе изавуконазола статистически значимо реже наблюдались нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы (23 (9 %) случая против 42 (16 %); $p = 0,016$), зрительные расстройства (39 (15 %) случаев против 69 (27 %); $p = 0,002$), нежелательные явления со стороны кожи или подкожной

клетчатки (86 (33 %) случаев против 110 (42 %); $p = 0,037$) [5]. Результаты данного исследования нашли отражение в рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (The European Conference on Infections in Leukemia) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases): с максимальным уровнем доказательности рекомендовано применение в 1-й линии терапии ИА как изавуконазола, так и вориконазола [6, 7].

Второй по частоте ИГИ, ассоциированной с плесневыми грибами, является ИМ. М. Fadhel и соавт. указывают на ориентировочную частоту развития ИМ около 2 % [8]. Применительно к российской практике в работе Н.Н. Климко и соавт. отмечено значительное увеличение числа случаев ИМ (1 случай в 1–2 года в начале 2000-х годов; с начала 2010-х годов — более 10 случаев в год), при этом в 64 % случаев фоновым заболеванием для ИМ являлся острый лейкоз [9].

В проспективном исследовании с 1 группой VITAL оценена эффективность изавуконазола в терапии ИМ с последующим сопоставлением значений эффективности с аналогичными пациентами, получавшими липидные формы амфотерицина В (АмВ) [10]. На 42-й день у 11 % пациентов достигнут частичный ответ, у 43 % наблюдалась стабилизация процесса, в 8 % случаев ответ не оценен, у 3 % зарегистрировано прогрессирование ИМ, 35 % умерли. Данные показатели сопоставимы с исходами у пациентов, получавших липидные формы АмВ. Исследователи сделали вывод о сопоставимой эффективности изавуконазола и липидных форм АмВ при терапии ИМ. При отсутствии рандомизированных исследований изавуконазол зарегистрирован в качестве терапевтической опции у пациентов, для которых неприемлемо применение АмВ.

Цель работы — проведение фармакоэкономического анализа целесообразности применения изавуконазола в 1-й линии терапии ИА.

Сложности диагностики и выбора 1-й линии терапии инвазивных микозов в реальной клинической практике

Исследование бронхоальвеолярного лаважа или мокроты на предмет обнаружения галактоманна (ГМ), а также проведение прямой микроскопии и культурального исследования (посев) являются наиболее доступными в рутинной клинической практике методами диагностики. Данные о чувствительности и специфичности каждого из указанных тестов различаются в зависимости от исследовательского центра, но в целом культуральные методы характеризуются меньшей чувствительностью по сравнению с ГМ. В исследовании S. Malhotra и соавт. частота обнаружения ГМ в бронхоальвеолярном лаваже при ИА составила 56,36 %, при этом процент случаев, при которых регистрировался положительный результат микро-

скопии или была получена культура при посеве, составил всего 18,18 % [11]. Французская исследовательская группа Н. Guegan и соавт. продемонстрировала выявление ГМ в бронхоальвеолярном лаваже в 87 % случаев, при этом чувствительность культуральных исследований составила 47 % [12].

О.В. Шадривова и соавт. выявили частоту детекции ГМ в бронхоальвеолярном лаваже при ИА около 90 %, однако частота выявления культуры не превышала 14 %, положительный результат микроскопии получен в 25 % случаев [13]. В случае ИМ частота выявления возбудителя при прямой микроскопии составила 79 %, в 43 % получен рост культуры. При анализе видовой идентификации *Aspergillus* частота *A. fumigatus* составила 38 %, *A. niger* — 12 %, *A. flavus* — 25 %, *Aspergillus spp.* — 25 %. Аналогичные результаты о преобладании *Aspergillus non-fumigatus* показаны В.В. Маркеловым и соавт. при ретроспективном анализе данных за 5-летний период (2016–2021 гг.): *A. niger* и *A. flavus* выявлены у 20 больных, *A. fumigatus* — у 13 [14]. Полученные данные могут иметь принципиальное значение при выборе 1-й линии терапии ИГИ.

Y. Wang и соавт. также показали значимый вклад *Aspergillus non-fumigatus* в этиологию ИА: среди 156 изолятов доминирующими являлись *A. fumigatus* (56,41 %), *Aspergillus flavus* (20,51 %) и *Aspergillus niger* (15,38 %) [15]. Большинство видов *Aspergillus* показали низкие минимальные ингибирующие концентрации ($\leq 0,5$ мкг/мл) для азолов и эхинокандинов и более высокие значения (1,66–2,91 мкг/мл) для АмВ.

Несмотря на унифицированные критерии диагноза ИА, в последнее время появляются данные о недостаточной чувствительности морфологических (цитологических/гистологических) методик для дифференциальной диагностики ИА и ИМ, что может приводить к ошибочной диагностике. В исследовании Н.Н. Сон и соавт. ретроспективно оценены результаты гистоморфологических исследований биопсийного материала пациентов, у которых ранее морфологически были верифицированы диагнозы ИА ($n = 51$ (45 %)) и ИМ ($n = 65$ (55 %)). При выполнении культурального и/или иммуногистохимического исследования у 10 % ($n = 5$) пациентов с ранее морфологически верифицированным ИА диагноз был пересмотрен в пользу ИМ, что позволило предположить, что до 10 % первичного морфологического диагноза «аспергиллез» могут являться случаями мукормикоза [16]. На ограниченную чувствительность гистоморфологических методов дифференциальной диагностики ИА и ИМ также указывают А.Р. Сангои и соавт., демонстрируя правильность результатов около 79 %, а также J. Guarner, М.Е. Brandt [17, 18].

Несмотря на возможное выявление типичных рентгенологических и клинических признаков ИМ, в частности большой частоты встречаемости локализованного болевого синдрома (53 % против 5 %; $p = 0,0001$), кровохарканья (32 % против 6 %; $p = 0,001$),

плеврального выпота (53 % против 7 %; $p = 0,003$), деструктивных изменений (38 % против 8 %; $p = 0,0001$), рентгенологического симптома «обратного гало» (17 % против 3 %) при ИМ по сравнению с ИА, высока вероятность атипичного рентгенологического паттерна как при ИА, так и при ИМ, что затрудняет их дифференциальную диагностику с использованием данных критериев [19, 20]. R.E. Lewis и соавт. также указывают на неспецифичность визуализации с помощью компьютерной томографии при диагностике ИГИ легочной локализации [21].

Сложности наблюдаются и при диагностике коинфекции *Aspergillus* и *Mucorales*: использование таких биомаркеров, как ГМ и 1,3-бета-D-глюкан, наиболее широко применяемых в клинической практике, информативно для выявления ИА, но не мукормикоза [22]. Данная группа пациентов также заслуживает отдельного внимания, так как характеризуется худшим прогнозом: по данным регистра больных ИА Санкт-Петербурга (1998–2017 гг.), частота сочетания ИА и ИМ составила 5,7 % (основными факторами развития сочетанной инфекции явились аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, длительный агранулоцитоз, лимфопения и терапия глюкокортикоидами). Двенадцатинедельная выживаемость больных смешанной инфекцией составила 38 %, что оказалось статистически значимо ниже, чем при ИА ($p = 0,005$) [23].

По совокупности сказанного представляется возможным допустить, что существует вероятность недиагностированных (или ложнодиагностированных как ИА) случаев ИМ, если диагноз вероятного ИА верифицирован в отсутствие культурального подтверждения.

Понимание вероятности коинфекции и ошибочной диагностики ИА/ИМ имеет принципиальное клиническое значение: отсутствие своевременной диагностики ИМ определяет отсроченное начало эффективного лечения, что может быть связано с неблагоприятным прогнозом. В исследовании G. Chamilos и соавт. показано двукратное увеличение смертности при отсроченном начале терапии, активной в отношении *Mucorales* (летальность через 12 нед составила 48,6 % при раннем начале терапии АмВ и 82,9 % при отсрочке терапии ≥ 6 дней) [24].

Вместе с тем терапия липидными формами АмВ не является 1-й линией терапии ИА. Н. Fakhim и соавт. при анализе чувствительности 26 909 изолятов *Aspergillus* продемонстрировали резистентность к АмВ у 36,8 % изолятов *Aspergillus terreus*, 14,9 % — *Aspergillus flavus*, 5,2 % — *Aspergillus niger* и 2,01 % — *Aspergillus fumigatus* [25]. Аналогичные данные показаны М.А. Де Франческо: частота резистентности к АмВ *Aspergillus niger* в странах Азии составила примерно 20,9 %; *Aspergillus terreus* — 25,1, 40,4 и 40,1 % в странах Америки, Азии и Европы соответственно; *Aspergillus flavus* — 84, 49,4 и 20 % во Франции, Испании и Италии соответственно [26].

Таким образом, при выборе 1-й линии терапии ИА необходимо учитывать вероятность ошибочной диагностики ИА вследствие объективных сложностей дифференциальной диагностики ИА и ИМ (как указывалось ранее, возможная частота недиагностированного ИМ или ложнодиагностированного как ИА, составляет до 10 %), существования коинфекции, а также разных паттернов чувствительности возбудителей ИА к азольным антимикотикам и препаратам АмВ. В частности, результаты ранее проведенных российских исследований, в которых показана ведущая роль *Aspergillus non-fumigatus* как основных возбудителей ИА, не позволяют рассматривать терапию АмВ как 1-ю линию терапии ИА даже в случае подозрения на возможную коинфекцию ИА и ИМ с учетом высокой частоты резистентности данных возбудителей к полиеновым антимикотикам. Возможным исключением являются случаи ИА, ассоциированные с криптоическими видами *Aspergillus*, однако их частота относительно невелика.

В данных условиях перспективным представляется назначение в 1-й линии терапии препарата, потенциально активного как в отношении большинства видов *Aspergillus*, так и *Mucorales* (в том числе в случае возможной коинфекции), — изавуконазола. Возможность применения данного подхода ранее была отражена в обзоре Г.А. Клясовой [27].

Возможным решением озвученных проблем является переход к таргетной терапии инвазивных микозов, что, однако, возможно только при широком применении молекулярно-генетических методов как для дифференциальной диагностики ИА и ИМ, так и для видовой верификации возбудителя, однако воспроизведение данного подхода в рамках рутинной практики в настоящее время недоступно в большинстве клиник [28].

Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты выбора терапии инвазивного аспергиллеза

Ключевым моментом в терапии ИА при использовании азольных антимикотиков является достижение таргетных концентраций препарата в сыворотке. В настоящее время не вызывает сомнения высокая вариабельность концентраций вориконазола. Недостижение целевой концентрации может быть связано с рисками неудачи терапии; напротив, превышение пороговых значений может быть ассоциировано с риском развития нежелательных явлений.

В метаанализе Х. Li и соавт. показано, что только около половины пациентов достигают необходимой концентрации вориконазола; это диктует необходимость терапевтического лекарственного мониторинга [29].

Из немодифицируемых факторов риска неудачи терапии вориконазолом следует отметить полиморфизм гена *CYP2C19*, участвующего в метаболизме препарата. Известно более 35 аллелей гена *CYP2C19*, при этом аллель *CYP2C19*17* связан с повышенной активностью фермента и характеризует быстрых (*1/*17) и сверх-

быстрых (*17/*17) метаболизаторов, что лежит в основе рекомендаций выбора терапии ИГИ: в случае выявления пациентов с фенотипом быстрых/сверхбыстрых метаболизаторов рекомендуется избегать назначения вориконазола и рассматривать возможность использования альтернативных препаратов (изавуконазол, позаконазол, липосомальный АмВ) [30]. Несмотря на то что данный подход невоспроизводим в условиях реальной клинической практики в России, его актуальность не вызывает сомнений: в исследовании К.Б. Мирзаева показана встречаемость аллельного варианта *CYP2C19*17* с частотой 15,4–33,3 % у пациентов Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московской области, что согласуется с общепопуляционной частотой встречаемости данного аллеля [31–33]. Таким образом, можно ожидать, что до трети пациентов с ИА могут иметь генетически детерминированные причины недостижения целевых концентраций вориконазола вследствие особенностей метаболизма.

В противоположность непредсказуемой фармакокинетики вориконазола в исследовании SECURE, напротив, показано, что концентрация изавуконазола вне терапевтического диапазона (1000–7000 нг/мл) регистрируется не более чем у 3 % больных, при этом у 85 % пациентов в процессе терапии не регистрировалось более чем двукратное изменение концентрации препарата, что отражает его линейную фармакокинетику, постоянство и предсказуемость концентраций [34].

Озвученные параметры применимы и для выбора лечения при неудаче терапии ИА с использованием вориконазола: наряду с исключением коинфекции/альтернативной этиологии ИГИ ключевым моментом в принятии решения о модификации антифунгальной терапии являются данные о концентрации вориконазола, что не всегда воспроизводимо в условиях реальной клинической практики в России и может повлечь за собой выбор неверной тактики (например, попытка увеличения дозы вориконазола или комбинация с эхинокандинами в случае прогрессирования ИГИ на фоне нецелевых концентраций препарата или смена класса препарата на АмВ при нецелевой концентрации вориконазола в случае инфекции *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* с высокой частотой резистентности к данному классу препаратов) [35]. При применении изавуконазола фактом нецелевой концентрации представляется возможным пренебречь и прогрессирование ИГИ в процессе терапии с высокой степенью вероятности будет являться показанием к смене класса антифунгального препарата.

Фармакоэкономический анализ выбора 1-й линии терапии инвазивного аспергиллеза Популяция пациентов

В качестве целевой популяции выбраны пациенты старше 18 лет с впервые выявленным ОМЛ, госпитализированные для проведения индукционного режима терапии, у которых в процессе лечения был

верифицирован диагноз вероятного ИА на основании факторов риска, радиологических критериев и/или выявления серологических маркеров (ГМ или 1,3-бета-D-глюкан) с отсутствием видовой идентификации возбудителя (отрицательные результаты микроскопии или посева) [36]. Средняя масса тела пациента составила 71,4 кг [5]. Расчеты проведены как в среднем на 1 пациента, так и на всю целевую популяцию в России за 1 год.

Структура модели, допущения и параметры

Модель построена на основании древа решений (рис. 1). Такая структура представляется оправданной, так как наилучшим образом отражает относительно короткое течение болезни: моделирование ведется с момента начала противогрибковой терапии до конечного результата (смерть пациента или достижение полного ответа инвазивного микоза). Данная структура модели ранее использовалась в экономическом моделировании терапии инфекций, вызванных плесневыми грибами [37, 38].

В модели сравниваются 2 сценария 1-й линии терапии вероятного инвазивного аспергиллеза: вориконазол (ВОРИ) или изавуконазол (ИЗА). Результаты моделирования представлены как разница затрат на лекарственную терапию между 2 сценариями. Кроме того, проведен расчет выживаемости пациентов в каждом из сценариев. Для представления стохастической неопределенности проведен детерминистический анализ чувствительности для разницы затрат на лекарственную терапию пациентов, в ходе которого каждый из параметров модели варьировал в пределах $\pm 20\%$ от базового значения. Кроме того, выполнен анализ сценария, где исследована длительность применения АмВ (липосомального).

Путь пациента в модели выглядит следующим образом. Сделано допущение, что первичная антимикотическая профилактика препаратами, активными в отношении плесневых возбудителей ИГИ, не проводилась (с учетом ограниченных ресурсов здравоохранения и невозможности проведения терапев-

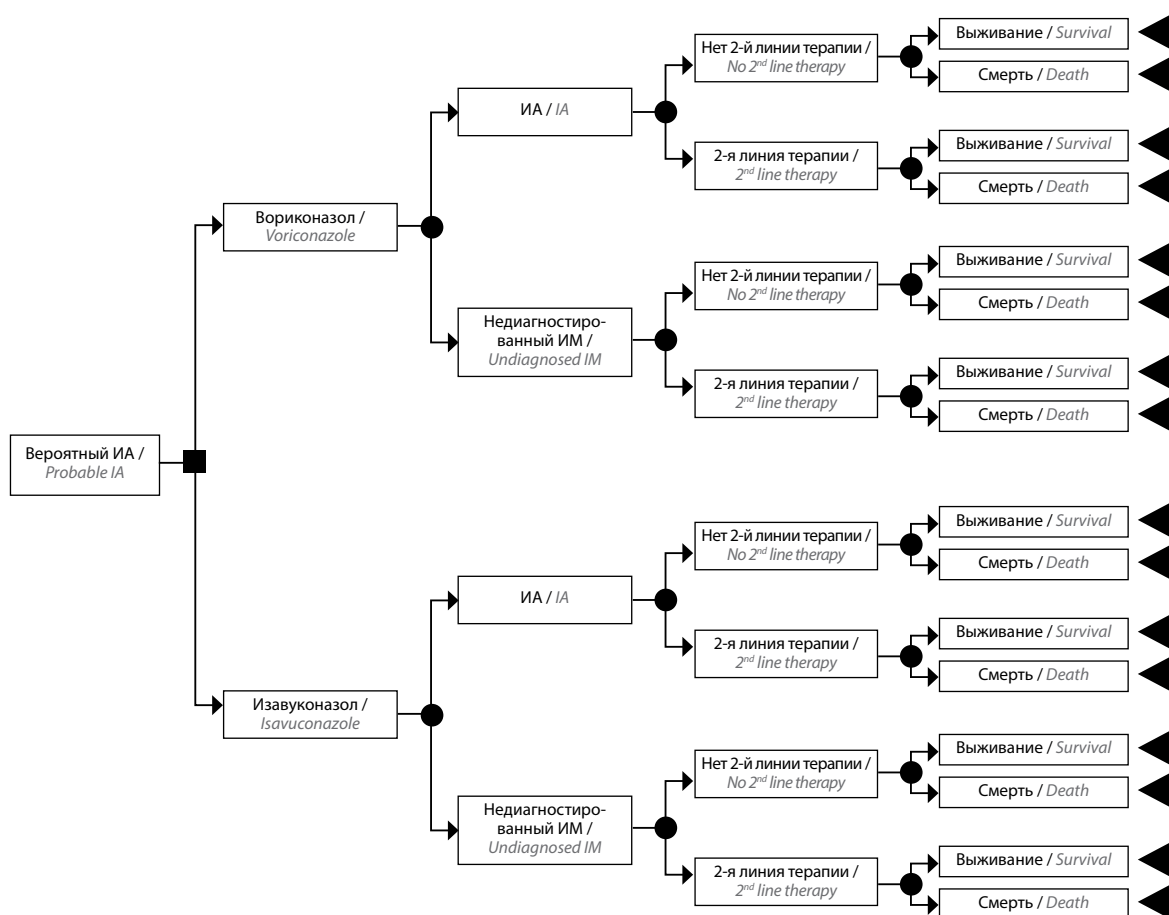


Рис. 1. Структура модели древа решений. Первый уровень — разделение между сценариями вориконазола и изавуконазола; второй — истинный возбудитель инвазивной грибковой инфекции (истинный инвазивный аспергиллез (ИА) или недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА инвазивный мукормикоз (ИМ)); третий — принятие решения о переводе на 2-ю линию терапии; четвертый — выживаемость пациентов
Fig. 1. Structure of the decision tree model. The first level is the division between voriconazole and isavuconazole scenarios; the second is the true causative agent of the invasive fungal infection (true invasive aspergillosis (IA) or undiagnosed/misidentified as IA invasive mucormycosis (IM)); the third is the decision to switch to the 2nd line therapy; the fourth is patient survival

тического лекарственного мониторинга позаконазола, который мог бы быть назначен для профилактики ИГИ с максимальным уровнем доказательности IA) [39]. После верификации диагноза вероятного ИА начинается 1-я линия терапии по сценариям ВОРИ или ИЗА. Допущено, что у 10 % целевой популяции ошибочно верифицирован диагноз ИА, а истинным возбудителем являются грибы рода *Mucorales* либо присутствует неverified коинфекция *Mucorales* [16].

Оценка эффективности с использованием мульти-спиральной компьютерной томографии выполняется на 14-е сутки после начала терапии: в случае клинического и радиологического ответов на терапию продолжает применяться препарат 1-й линии, при прогрессировании инвазивного микоза или непереносимости препарата 1-й линии происходит переключение на терапию 2-й линии.

В зависимости от профиля пациента и клинической картины течения заболевания опциями 2-й линии терапии при подозрении на течение ИА, рефрактерного к азолам, могут стать (частота назначения препаратов 2-й линии, основана на опросе клинических экспертов [40]):

- 66 % целевой популяции — АмВ (липосомальный) с последующим переводом на позаконазол;
- 15 % целевой популяции — АмВ (липосомальный) до излечения грибковой инфекции или смерти пациента;
- 19 % целевой популяции — вориконазол в комбинации с каспофунгином до достижения ответа или смерти пациента в случае истинного ИА; вориконазол в комбинации с каспофунгином в течение 5 дней с последующим переключением на АмВ (липосомальный) в случае, если истинный возбудитель — *Mucorales* (при истинном ИМ предполагается отсутствие положительной динамики

на фоне модификации терапии, что приведет к раннему переходу на 3-ю линию терапии).

Значения вероятности переключения пациентов на 2-ю линию терапии, использованные при моделировании, представлены в табл. 1. В случае исходно недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в сценарии ВОРИ на 14-й день обязательно происходит переход на 2-ю линию терапии. Принято консервативное допущение, что в сценарии ВОРИ в отсутствие возможности терапевтического лекарственного мониторинга 20 % пациентов не достигнут целевой концентрации препарата, что повлечет необходимость перевода пациента на 2-ю линию терапии ввиду ошибочного представления о рефрактерном к вориконазолу ИА; еще 27,13 % будут переключены на 2-ю линию терапии вследствие истинно рефрактерного к азолам течения ИА [5]. Таким образом, прогнозируемая частота переключения на 2-ю линию терапии при ИА при терапии вориконазолом составит 41,7 % против 27,13 % в группе изавуконазола.

Летальность

Показатели летальности от всех причин на 84-й день получены из результатов клинических исследований [5, 10, 24]. При моделировании выживаемости пациентов сделаны следующие допущения:

- все пациенты получают полную нагрузочную дозу препарата 1-й линии терапии;
- смертность с 1-го по 84-й день терапии описывается линейными функциями;
- если пациент выжил на 84-й день, то он выживал до окончания противогрибковой терапии;
- у пациентов с ИА в сценарии ВОРИ такая же выживаемость, как и у пациентов с ИА в сценарии ИЗА (в исследовании SECURE разница в выживаемости на 84-й день между 2 препаратами статистически незначима [5]);

Таблица 1. Вероятность переключения пациентов на 2-ю линию терапии

Table 1. Probability of switching to 2nd line therapy

Параметр Parameter	Значение Value	Источник Reference
Сценарий ВОРИ: пациенты с ИА VORI scenario: patients with IA	41,7 %	[5, 29]
Сценарий ИЗА: пациенты с ИА ISA scenario: patients with IA	27,13 %	[5]
Сценарий ВОРИ: пациенты с недиагностированным/ошибочно идентифицированным как ИА ИМ VORI scenario: patients with undiagnosed/misidentified as IA IM	100 %	Допущение Assumption
Сценарий ИЗА: пациенты с недиагностированным/ошибочно идентифицированным как ИА ИМ ISA scenario: patients with undiagnosed/misidentified as IA IM	14,29 %	[10]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: ВОРИ — вориконазол; ИЗА — изавуконазол; ИА — инвазивный аспергиллез; ИМ — инвазивный мукормикоз.

Note. Here and in tables 2, 4: VORI — voriconazole; ISA — isavuconazole; IA — invasive aspergillosis; IM — invasive mucormycosis.

Таблица 2. Смертность пациентов от всех причин на 84-й день
Table 2. All-cause mortality at day 84

Параметр Parameter	Значение Value	Источник Reference
Сценарии ВОРИ и ИЗА: пациенты с ИА VORI and ISA scenarios: patients with IA	29,07 %	[5]
Сценарий ВОРИ: недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ (вне зависимости от переключения на 2-ю линию терапии) VORI scenario: undiagnosed/misidentified as IA IM (regardless of switching to 2 nd line therapy)	82,86 %	[24]
Сценарий ИЗА: недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ ISA scenario: undiagnosed/misidentified as IA IM	42,86 %	[10]

• у пациентов в сценарии ИЗА в случае недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ одинаковая выживаемость как с переключением на 2-ю линию терапии, так и без него.
Значения выживаемости пациентов на 84-й день терапии, использованные при моделировании, представлены в табл. 2.

Анализ затрат

В данном клинико-экономическом исследовании учтены затраты только на приобретение противогрибковых лекарственных средств. Режимы дозирования соответствовали режимам, указанным в инструкциях по медицинскому применению соответствующих препаратов. Произведен учет затрат на лекарственные препараты до излечения грибковой инфекции или смерти пациента. Использованы средневзвешенные цены лекарственных препаратов за 2024 г. по данным компании Headway (табл. 3).

Терапия вориконазолом или изавуконазолом в модели всегда начиналась с внутривенных форм с последующим переходом на пероральные формы.

Длительность 1-й линии терапии ИА без переключения на 2-ю в обоих сценариях составила 47,1 дня [37]. Длительность 1-й линии терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ без переключения на 2-ю линию в сценарии ИЗА составила 149 дней [41].

В случае рефрактерного течения инвазивного микоза (ИА, ошибочно идентифицированный как ИА ИМ) рассмотрены следующие сценарии.

1. Длительность 2-й линии терапии ИА (профиль пациента: ИА, резистентный к вориконазолу или изавуконазолу/клиническое подозрение на коинфекцию/недиагностированный мукормикоз в отсутствие истинной инфекции *Mucorales*) в обоих сценариях составила:

Таблица 3. Средневзвешенная стоимость лекарственных препаратов за 1 мг действующего вещества, руб.
Table 3. Average weighted cost of drugs per 1 mg of active substance, RUB

Лекарственный препарат Medicinal product	Стоимость Price
Каспофунгин, внутривенная форма Caspofungin, intravenous	142,22
Вориконазол, пероральная форма Voriconazole, oral	3,36
Вориконазол, внутривенная форма Voriconazole, intravenous	11,11
Амфотерицин В (липосомальный), внутривенная форма Amphotericin B (liposomal), intravenous	308,95
Позаконазол, пероральная форма Posaconazole, oral	5,89
Изавуконазол, пероральная форма Isavuconazole, oral	44,03
Изавуконазол, внутривенная форма Isavuconazole, intravenous	180,01

- АмВ (липосомальный) 5 мг/кг/сут — 21 день; позаконазол — 49 дней (суммарная длительность терапии — 70 дней);
- АмВ (липосомальный) в варианте монотерапии — 42 дня;
- вориконазол в комбинации с каспофунгином — 70 дней.

Для всех 3 опций согласно рекомендациям длительность терапии в случае прогрессирования ИА на фоне 1-й линии терапии азолами не определена, в текущей модели определена с допущениями, в том числе с учетом вероятности клинического предположения об инфекции, ассоциированной с *Mucorales* (предполагается истинное отсутствие последней), в случае перевода пациента на терапию с использованием АмВ [35].

2. Длительность 2-й линии терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в обоих сценариях составила:

- АмВ (липосомальный) 5 мг/кг/сут — 28 дней; позаконазол — 107,8 дня (суммарная длительность терапии — 149 дней);
- АмВ (липосомальный) на весь курс 2-й линии терапии 5 мг/кг/сут — 50 дней (отсутствие возможности деэскалации терапии на позаконазол, отсутствие возможности терапевтического лекарственного мониторинга, наличие факторов риска недостижения целевой концентрации препарата);
- вориконазол в комбинации с каспофунгином с последующим быстрым (в течение 5 дней) переходом на терапию липосомальным АмВ 5 мг/кг/сут — 50 дней.

Длительность терапии определена на основании рекомендаций: не менее 21 дня стартовой терапии липидными формами АмВ с последующей возможностью деэскалации; 6–8 нед терапии ИМ [42, 43]. Указанные сроки и дозы препаратов являются допущением, так как длительность терапии и режим дозирования (вариабельность дозировок 5–10 мг/кг) не определены, в том числе в российских рекомендациях [44]. Ряд

авторов, оценивая фармакоэкономические аспекты применения изавуконазола в терапии ИМ по сравнению с липидными формами АмВ, допускают длительность терапии как изавуконазолом, так и липосомальным АмВ 149 дней [41]. Дополнительно проанализирован вариант модели, в котором длительность терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ липосомальным АмВ составила 149 дней как в сценарии ВОРИ, так и в сценарии ИЗА.

Результаты

Расчетный размер целевой популяции в России составил 235 человек в год. Выживаемость пациентов на 84-й день составила 65,6 % ($n = 154$) в сценарии ВОРИ и 69,6 % ($n = 163$) в сценарии ИЗА; добавленная выживаемость в сценарии ИЗА составила 5,8 % ($n = 9$) по сравнению со сценарием ВОРИ.

Стоимость терапии истинного ИА была выше при применении изавуконазола в 1-й линии терапии и составила в сценарии ВОРИ в среднем 997 813 руб.; в сценарии ИЗА — 1 105 071 руб.; разница — 107 257 руб. (10 %). Однако, если у пациента исходно имел место недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ, то стоимость лекарственной терапии такого случая в сценарии ВОРИ составила 2 575 197 руб., в сценарии ИЗА — 1 478 073 руб.; разница — 1 097 124 руб. (42,6 %). В целом затраты на лекарственную терапию 1 пациента в сценарии ВОРИ составили 1 155 552 руб. (271 554 639 руб. на всю целевую популяцию); в сценарии ИЗА — 1 142 371 руб. (268 457 170 руб. на всю целевую популяцию). Таким образом, экономия при использовании изавуконазола по сравнению с вориконазолом в 1-й линии терапии вероятного ИА (с учетом вероятности недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ около 10 %) на 1 пациента в среднем составила 13 181 руб. (1,1 %), или 3 097 468 руб. на всю целевую популяцию в России в год. Полные результаты анализа основной модели представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты анализа основной модели

Table 4. Results of the main model analysis

Сценарий Scenario	Выживаемость на 84-й день, % Survival at day 84, %	Число выживших Number of survivors	Стоимость лекарственной терапии на 1 пациента, руб. Cost of drug therapy per patient, RUB	Стоимость лекарственной терапии на всю популяцию, руб. Cost of drug therapy for total population, RUB	Стоимость терапии 1 пациента с истинным ИА, руб. Cost of therapy for 1 patient with true IA, RUB	Стоимость терапии 1 пациента с недиагностированным ИМ, руб. Cost of therapy for 1 patient with undiagnosed IM, RUB
ВОРИ VORI	65,6	154	1 155 552	271 554 639	997 813	2 575 197
ИЗА ISA	69,6	163	1 142 371	268 457 170	1 105 071	1 478 073
Разница* Difference*	4,0	9 (5,8 %)	–13 181 (–1,1 %)	–3 097 468 (–1,1 %)	107 257 (10,7 %)	–1 097 124 (–42,6 %)

*Разница рассчитана как сценарий ИЗА – сценарий ВОРИ.

*The difference is calculated as scenario ISA – scenario VORI.



Рис. 2. Диаграмма «торнадо» детерминистического анализа чувствительности. ВОРИ — вориконазол; ИЗА — изавуконазол; ИА — инвазивный аспергиллез; АмВ — амфотерицин В

Fig. 2. Tornado diagram of deterministic susceptibility analysis. VORI — voriconazole; ISA — isavuconazole; IA — invasive aspergillosis; AmB — amphotericin B

Результаты анализа чувствительности изображены на диаграмме «торнадо» (рис. 2). Представлены 10 параметров модели, изменения в которых на $\pm 20\%$ от базовых значений наибольшим образом влияют на результат. Наибольшее влияние на разницу затрат оказывают параметры, отвечающие в том числе за расчет стоимости терапии АмВ в обоих сценариях: средняя масса тела пациента, длительность 2-й линии терапии истинного ИА АмВ (оба сценария); доля пациентов с истинным ИА, получающих 2-ю линию терапии (оба сценария); закупочная стоимость АмВ. Другим важным компонентом модели стала стоимость терапии изавуконазолом: значения закупочной стоимости препарата, а также длительности терапии.

При исследовании дополнительного варианта модели, в котором длительность монотерапии липосомальным АмВ недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ составила 149 дней в обоих моделируемых сценариях, выявлено, что затраты на лекарственную терапию 1 пациента в сценарии ВОРИ составят 1 240 944 руб. (291 621 754 руб. на всю целевую популяцию); в сценарии ИЗА — 1 174 339 руб. (275 969 738 руб. на всю целевую популяцию). Таким образом, экономия средств при использовании сценария ИЗА по сравнению с ВОРИ в 1-й линии терапии на 1 пациента гипотетически составит 66 604 руб. (5,4 %) и 15 652 016 руб. на всю целевую популяцию в год. Стоимость терапии истинного ИА при этом неизменна в сравнении с предыдущей моделью, а стоимость лекарственной терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в сценарии ВОРИ составит 3 429 116 руб., в сценарии ИЗА — 1 797 757 руб.; разница — 1 631 360 руб. (47,6 %).

Таким образом, основным компонентом стоимости в обоих сценариях терапии 1-й линии является стои-

мость терапии липосомальным АмВ, назначаемым во 2-й и последующих линиях терапии.

Даже при том, что в случае истинного ИА стоимость терапии изавуконазолом выше, чем вориконазолом, в целом экономия достигается за счет меньшей частоты применения липосомального АмВ при назначении изавуконазола в 1-й линии терапии. Так, в случае истинного ИА в сценарии ВОРИ у большего числа пациентов потребуется перевод на 2-ю линию терапии, включающую в том числе липосомальный АмВ, из-за недостижения целевой концентрации вориконазола. При недиагностированном/ошибочно идентифицированном как ИА ИМ в сценарии ВОРИ, в отличие от ИЗА, все пациенты будут переведены на 2-ю линию терапии, которая включает липосомальный АмВ, что также приведет к итоговому увеличению стоимости лечения.

Обсуждение

В данном исследовании учтены только затраты на лекарственную терапию. При этом по данным регистрационных исследований изавуконазол имеет более благоприятный профиль безопасности, что также потенциально может снижать медицинские расходы, связанные с мониторингом и лечением нежелательных явлений, развивающихся в процессе терапии, в сценарии ИЗА по сравнению с ВОРИ.

Кроме того, принято консервативное допущение, что в отсутствие терапевтического лекарственного мониторинга вориконазола только у 20 % пациентов потребуются назначение препаратов 2-й линии терапии вследствие недостижения целевой концентрации, при этом в зарубежной литературе данные значения достигают около половины всех больных. Еще одним важным допущением модели является то, что в случае

истинного ИА терапия АмВ окажется одинаково эффективной как в группе пациентов с ИА, рефрактерным к азолам, так и в группе пациентов, у которых причиной неэффективности терапии явилось недостижение целевой концентрации вориконазола. При этом существует вероятность, что в обеих группах окажутся пациенты с возбудителями ИА, характеризующимися сниженной чувствительностью к АмВ (*Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*), что может потребовать эскалации дозы АмВ, комбинированной терапии и приведет к дальнейшему увеличению стоимости лечения.

При построении данной модели использованы зарубежные данные о выживаемости пациентов, а также назначении им 2-й линии терапии. Ограничением модели является отсутствие опубликованных данных о терапии резистентных форм ИА в реальной клинической практике в России. Мы воспользовались допущениями о длительности терапии на основании мнения клинических экспертов и зарубежной литературы. Для минимизации неопределенности в результатах моделирования, вызванных отсутствием такого рода данных, длительность терапии теми или иными лекарствен-

ными препаратами была принята одинаковой в обоих сценариях. Таким образом, результаты моделирования необходимо интерпретировать с осторожностью.

Заключение

Для оптимизации терапии ИГИ у популяции пациентов высокого риска, экономии средств здравоохранения требуется проведение полноценной диагностики данных инфекций, направленной на идентификацию возбудителя, с использованием комплекса гистоморфологических, серологических, микологических, молекулярно-генетических методов, что позволит детально охарактеризовать каждого возбудителя и индивидуализировать терапию. До достижения широкой доступности данных методов в рутинной клинической практике оптимальной стратегией при терапии ИА у пациентов группы высокого риска представляется использование изавуконазола в 1-й линии терапии, что обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с вориконазолом (+5,8 % на 84-й день), более благоприятный профиль безопасности, а также требует меньших затрат на лекарственную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nganthavee V., Phutthasakda W., Atipas K. et al. High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes [published correction appears in Support Care Cancer 2019;27(9):3623]. Support Care Cancer 2019;27(9):3613–22. DOI: 10.1007/s00520-019-04720-5
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). Гематология и трансфузиология 2016;61(1–S1):19. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61(1–S1):19. (In Russ.).
- Zhang A., Johnson T., Abbott D. et al. Incidence of invasive fungal infections in patients with previously untreated acute myeloid leukemia receiving venetoclax and azacitidine. Open Forum Infect Dis 2022;9(10):ofac486. DOI: 10.1093/ofid/ofac486
- Wang S.T., Chou C.H., Chen T.T. et al. High rate of invasive fungal infections during early cycles of azacitidine for patients with acute myeloid leukemia. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:1012334. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1012334
- Maertens J.A., Raad II, Marr K.A. et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387(10020):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
- Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
- Fadhel M., Patel S.V., Liu E. et al. Disseminated pulmonary with isolated muscular mucormycosis in an acute myeloid leukemia patient: a case report and literature review. Am J Case Rep 2019;20:1210–5. DOI: 10.12659/AJCR.916864
- Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). Онкогематология 2017;12(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22 Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
- Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A. et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis 2016;16(7):828–37. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
- Malhotra S., Kumari R., Chauhan A.K. et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid sample from suspected patients of invasive pulmonary aspergillosis. Indian J Pathol Microbiol 2021;64(4):732–4. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_985_20
- Guegan H., Robert-Gangneux F., Camus C. et al. Improving the diagnosis of invasive aspergillosis by the detection of *Aspergillus* in broncho-alveolar lavage fluid: comparison of non-culture-based assays. J Infect 2018;76(2):196–205. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.11.011
- Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В. и др. Мукормикоз и инвазивный аспергиллез у пациентов с онкогематологической патологией в России (результаты многоцентрового исследования). Проблемы медицинской микологии 2024;26(2):26–37. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-2-26-37 Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Shagdileva E.V. et al. Mucormycosis and invasive aspergillosis in patients with oncohematological pathology in Russia (results of a multicenter study). Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology 2024;26(2):26–37. (In Russ.). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-2-26-37

14. Маркелов В.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О. и др. Инвазивный аспергиллез, обусловленный *Aspergillus non-fumigatus*, у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Журнал инфектологии 2022;14(5):5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-5-13
- Markelov V.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O. et al. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Zhurnal infectologii = Journal Infectology 2022;14(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-5-13
15. Wang Y., Zhang L., Zhou L. et al. Epidemiology, drug susceptibility, and clinical risk factors in patients with invasive aspergillosis. Front Public Health 2022;10:835092. DOI: 10.3389/fpubh.2022.835092
16. Son H.J., Song J.S., Choi S. et al. A comparison of histomorphologic diagnosis with culture and immunohistochemistry-based diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis. Infect Dis (London) 2020;52(4):279–83. DOI: 10.1080/23744235.2020.1716063
17. Sangoi A.R., Rogers W.M., Longacre T.A. et al. Challenges and pitfalls of morphologic identification of fungal infections in histologic and cytologic specimens: a ten-year retrospective review at a single institution. Am J Clin Pathol 2009;131(3):364–75. DOI: 10.1309/AJCP99OOOZSNISCZ
18. Guarner J., Brandt M.E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev 2011;24(2):247–80. DOI: 10.1128/CMR.00053-10
19. Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O. et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. Med Mycol 2019;57(Supplement_2):S138–44. DOI: 10.1093/mmy/myy116
20. Alexander B.D., Lamoth F., Heussel C.P. et al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the consensus definitions of fungal disease from the EORTC/MSGERC. Clin Infect Dis 2021;72(Suppl 2):S79–88. DOI: 10.1093/cid/ciaa1855
21. Lewis R.E., Stanzani M., Morana G., Sassi C. Radiology-based diagnosis of fungal pulmonary infections in high-risk hematology patients: are we making progress? Curr Opin Infect Dis 2023;36(4):250–6. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000937
22. Murray J., Lu Z.A., Miller K. et al. Dual disseminated aspergillosis and mucormycosis diagnosed at autopsy: a report of two cases of coinfection and a review of the literature. J Fungi (Basel) 2023;9(3):357. DOI: 10.3390/jof9030357
23. Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у онкогематологических больных. Онкогематология 2017;12(4):8–17. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
- Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Borzova Yu.V. et al. Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(4):8–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
24. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. et al. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis 2008;47(4):503–9. DOI: 10.1086/590004
25. Fakhim H., Badali H., Dannaoui E. et al. Trends in the prevalence of amphotericin B-resistance (AmBR) among clinical isolates of *Aspergillus* species. J Mycol Med 2022;32(4):101310. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101310
26. De Francesco M.A. Drug-resistant *Aspergillus* spp.: a literature review of its resistance mechanisms and its prevalence in Europe. Pathogens 2023;12(11):1305. DOI: 10.3390/pathogens12111305
27. Клясова Г.А. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. Онкогематология 2021;16(4):31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39
- Klyasova G.A. Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39
28. Imbert S., Portejoie L., Pfister E. et al. A multiplex PCR and DNA-sequencing workflow on serum for the diagnosis and species identification for invasive aspergillosis and mucormycosis. J Clin Microbiol 2023;61(1):e0140922. DOI: 10.1128/jcm.01409-22
29. Li X., Hu Q., Xu T. Associated factors with voriconazole plasma concentration: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2024;15:1368274. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368274
30. Danion F., Jullien V., Rouzaud C. et al. Is it time for systematic voriconazole pharmacogenomic investigation for central nervous system aspergillosis? Antimicrob Agents Chemother 2018;62(9):e00705–18. DOI: 10.1128/AAC.00705-18
31. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L. et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. Pharmacogenomics Pers Med 2017;10:107–14. DOI: 10.2147/PGPM.S126305
32. Moriyama B., Obeng A.O., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. Clin Pharmacol Ther 2017;102(1):45–51. DOI: 10.1002/cpt.953
33. Blanco-Dorado S., Maroñas O., Latorre-Pellicer A. Impact of CYP2C19 genotype and drug interactions on voriconazole plasma concentrations: a Spain pharmacogenetic-pharmacokinetic prospective multicenter study. Pharmacotherapy 2020;40(1):17–25. DOI: 10.1002/phar.2351
34. Kaindl T., Andes D., Engelhardt M. et al. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. J Antimicrob Chemother 2019;74(3):761–7. DOI: 10.1093/jac/dky463
35. Vergidis P., Sendi P., Alkhateeb H.B., Nguyen M.H. How do I manage refractory invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2024;30(6):755–61. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.01.015
36. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020;71(6):1367–76. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
37. Floros L., Pagliuca A., Taie A.A. et al. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to the standard of care in the treatment of patients with invasive fungal infection prior to differential pathogen diagnosis in the United Kingdom. J Med Econ 2020;23(1):86–97. DOI: 10.1080/13696998.2019.1638789
38. Floros L., Kuessner D., Posthumus J. et al. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of patients with possible invasive aspergillosis in Sweden. BMC Infect Dis 2019;19(1):134. DOI: 10.1186/s12879-019-3683-2
39. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J. et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother 2018;73(12):3221–30. DOI: 10.1093/jac/dky286
40. Vallejo C., Jarque I., Fortun J. et al. IFISTATEGY: Spanish national survey of invasive fungal infection in hemato-oncologic patients. J Fungi 2023;9(6):628. DOI: 10.3390/jof9060628
41. Naser A., Bilbisi M., Mousa R. EE487 cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus liposomal amphotericin for the treatment of invasive mucormycosis in Jordan. Value in Health 2023;26(12):S145.
42. Alqarihi A., Kontoyiannis D.P., Ibrahim A.S. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919
43. Petrikos G.L. Lipid formulations of amphotericin B as first line treatment of zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009;15 Suppl 5: 87–92. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02987.x
44. Попова М.О., Рогачева Ю.А. Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(3):226–38. DOI: 10.36488/cmac.2021.3.226-238
- Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Mucormycosis: modern diagnostics and treatment, existing problems and new trends in antifungal therapy. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021;23(3):226–38. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2021.3.226-238

Вклад авторов

Ю.С. Осипов, А.А. Антонов: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста, окончательное одобрение статьи;

В.В. Иванов, Г.Н. Салогуб: разработка концепции исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

Yu.S. Osipov, A.A. Antonov: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing, final article approval;

V.V. Ivanov, G.N. Salogub: concept development, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Осипов / Yu.S. Osipov: <https://orcid.org/0000-0002-9709-380X>

А.А. Антонов / A.A. Antonov: <https://orcid.org/0000-0003-2084-4545>

В.В. Иванов / V.V. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-1536-9313>

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.

Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей: клинические и генетические аспекты

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, А.Л. Кашанина¹, В.В. Семенова³, А.Р. Железняк³, Л. Сердан Рамос³,
А.Ю. Иконникова³, Т.В. Наседкина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 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;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Контакты: Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Программы терапии неходжкинских лимфом у пациентов детского возраста представляют собой комбинацию цитотоксических препаратов, центральное место среди которых занимает метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²). МТХ обладает широким спектром побочных эффектов, проявляющихся органной токсичностью (гемато-, гепато-, нейро-, нефротоксичность, мукозит, инфекционные осложнения). Существенную проблему в реальной клинической практике представляет нейротоксичность. Генез неврологических осложнений изучен недостаточно, поэтому остаются актуальными исследования возможных факторов прогноза развития нейротоксичности, методов ее профилактики и лечения.

Цель исследования — анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных при развитии нейротоксичности МТХ, а также поиск возможных факторов прогноза.

Материалы и методы. Представлены анализ данных литературы о нейротоксичности МТХ и собственные клинические наблюдения пациентов с неходжкинскими лимфомами, у которых развились неврологические осложнения тяжелой степени после курса лечения, включающего МТХ. Диагноз неходжкинской лимфомы верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Противоопухолевое лечение и сопроводительную терапию проводили согласно протоколам В-NHL-BFM 95, АККЛ НИИ ДОГ-2003. Степень токсических явлений оценивали с помощью шкал токсичности Национального института онкологии (США). Определяли полиморфные маркеры в генах *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SCL19A1* и *SLC01B1* методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано.

Результаты. Неврологические осложнения при терапии МТХ в высоких дозах включают судороги, инсультоподобные симптомы, афазию и другие нарушения. При магнитно-резонансной томографии в режимах T2 и инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости отмечаются гиперинтенсивные сигналы со стороны белого и серого вещества головного мозга. В представленных 4 клинических наблюдениях неврологические осложнения включали энцефалопатию Вернике и энцефалит. При генетическом тестировании у 3 пациенток выявлен аллель А *MTHFR* rs1801133 в гетерозиготном состоянии, у 1 пациентки также выявлен аллель G *MTHFR* rs1801131 в гетерозиготном состоянии. В гене *SLC19A1* у всех пациенток отмечен гетерозиготный генотип G/A rs2838958; у 3 пациенток — гетерозиготный генотип C/T *SLC19A1* rs1051266. Также выявлены гетерозиготный генотип T/C и гомозиготный генотип C/C по rs4149056 в гене *SLC01B1*.

Заключение. Риск развития нейротоксичности обусловлен фармакологическими особенностями МТХ и, возможно, генетическими аспектами. Продemonстрировано, что неврологические осложнения при терапии с включением МТХ гетерогенны, часто жизнеугрожающие и требуют мультидисциплинарного подхода. Полученные данные о генетических полиморфизмах могут стать одним из эффективных инструментов в прогнозировании развития нейротоксичности.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетическое тестирование, нейротоксичность, *MTHFR*, *SLC19A1*, лимфома

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Кашанина А.Л. и др. Нейротоксичность высокодозного метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей: клинические и генетические аспекты. Онкогематология 2025;20(2):138–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-138-151>

Neurotoxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children: clinical and genetic aspects

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev¹, A.L. Kashanina¹, V.V. Semenova³, A.R. Zheleznyak³, L. Serdan Ramos³, A. Yu. Ikonnikova³, T.V. Nasedkina³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas in pediatric patients include a combination of cytotoxic drugs, with methotrexate (MTX) playing a central role, often administered in high doses (1000–5000 mg/m²). MTX is associated with a wide range of side effects, manifesting as organ toxicity (hemato-, hepato-, neuro-, nephrotoxicity, mucositis, infectious complications). Neurotoxicity poses a significant challenge in real clinical practice. The pathogenesis of neurological complications is not fully understood, making investigations into potential predictive factors for neurotoxicity development, as well as methods for its prevention and treatment, highly relevant.

Aim. To analyze clinical, laboratory and instrumental data in the development of MTX-induced neurotoxicity and to identify potential predictive factors.

Materials and methods. This study presents an analysis of literature data on MTX neurotoxicity and our own clinical cases of non-Hodgkin's lymphomas patients who developed severe neurological complications following MTX-containing treatment regimens. Non-Hodgkin's lymphoma diagnosis was verified according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Antitumor treatment and supportive care were administered according to B-NHL-BFM 95 or ACCL NII DOG-2003 protocols. The severity of toxicities was assessed using the National Cancer Institute (USA) Common Terminology Criteria for Adverse Events. All patients underwent genetic testing by allele-specific hybridization on a biological microarray. The study material was DNA extracted from peripheral blood lymphocytes. The timing of blood samples collection was not standardized.

Results. Neurological complications associated with high-dose MTX therapy can manifest as seizures, stroke-like symptoms, aphasia, and other neurological deficits. T2-weighted and FLAIR magnetic resonance imaging sequences reveal hyperintense signals in the white and gray matter of the brain. In the four presented clinical cases, neurological complications included Wernicke's encephalopathy and encephalitis. Genetic testing in 3 patients revealed the heterozygous A allele of *MTHFR* rs1801133. In addition, one patient was found to have the heterozygous G allele of *MTHFR* rs1801131. All patients had the heterozygous G/A genotype in the *SLC19A1* rs2838958 gene, and three patients had the heterozygous C/T genotype of *SLC19A1* rs1051266. Heterozygous T/C genotype and homozygous C/C genotype were also identified for *SLC01B1* rs4149056.

Conclusion. The risk of neurotoxicity is determined by the pharmacological characteristics of MTX and, possibly, genetic factors. This study demonstrates that neurological complications during MTX-containing therapy are heterogeneous, often life-threatening, and require a multidisciplinary approach. The obtained data on genetic polymorphisms may become an effective tool in predicting the development of neurotoxicity.

Keywords: methotrexate, pharmacogenetic testing, neurotoxicity, *MTHFR*, *SLC19A1*, lymphoma

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Kashanina A.L. et al. Neurotoxicity of high-dose methotrexate in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children: clinical and genetic aspects. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025; 20(2):138–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-138-151>

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний лимфоидной ткани, включающую свыше 60 самостоятельных нозологических форм. В детском возрасте преимущественно встречаются высокоагрессивные НХЛ, которые имеют отличия иммуноморфологических и цитогенетических характеристик от лимфом у взрослых [1].

Заболеваемость НХЛ среди детей в России в 2023 г. составила 297 случаев, что соответствует 0,99 случая на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на активное развитие иммунотерапии и других новых противоопухолевых методов, классическая химиотерапия остается основой лекарственного лечения НХЛ. Одним из основных препаратов, определяющих успех терапии НХЛ у детей, является метотрексат (MTX). Между тем применение высокодозного (1000–5000 мг/м²) MTX приводит к серьезным побочным эффектам, включающим гематологическую токсичность, нефротоксичность, токсичность со стороны печени (токсический гепатит, гипербилирубинемия), кожи и слизистых оболочек, поражение легких (менее 0,5 %), инфекционные осложнения, а также нейротоксичность [3–5].

Установлено, что высокодозный МТХ и другие цитостатические препараты (L-аспарагиназа, винкристин и цитарабин), которые являются неотъемлемым компонентом современной терапии НХЛ и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), могут вызывать неврологические (иногда рецидивирующие) осложнения во время лечения у 3–7 % больных. Клинические проявления при терапии с включением высокодозного МТХ могут проявляться судорогами, инсультоподобными симптомами, нарушениями речи и энцефалопатией [6].

Единые клинические рекомендации по прогнозированию и профилактике нейротоксичности высокодозного МТХ не разработаны. Актуально дальнейшее изучение механизмов нейротоксичности МТХ, лабораторных и генетических факторов, которые позволят прогнозировать развитие нежелательных явлений.

Механизм основного и нейротоксичного действия метотрексата

Метотрексат является антифолатным метаболитом, который ингибирует дигидрофолатредуктазу — фермент, отвечающий за восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тетрагидрофолиевая кислота, в свою очередь, необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [7]. МТХ проникает в клетку через восстановленный переносчик фолата, где подвергается полиглутаминированию и ингибирует дигидрофолатредуктазу, истощая внутриклеточные запасы восстановленных тетрагидрофолатных кофакторов. Накопление полиглутаматов МТХ и повышенная концентрация дигидрофолатов приводят к остановке синтеза нуклеотидов *de novo*. Другие ферменты, такие как тимидилатсинтаза, глицинамид-рибонуклеотид-синтетаза и аминоксидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид-трансформилаза, участвуют в завершающих этапах пути биосинтеза пуринов. Сообщается, что примерно 80–90 % препарата выводится в неизмененном виде с мочой, около 10 % — с желчью [3, 8].

Метотрексат относится к высоколипофобным препаратам, достигает центральной нервной системы (ЦНС) только при введении в высоких дозах внутривенно (>1000 мг/м²) или непосредственно в субарахноидальное пространство (интратекально) в возрастных дозировках. Сообщается, что МТХ может вызывать острые, подострые и долгосрочные нейротоксические эффекты. Несмотря на большое число исследований, точный механизм нейротоксичности МТХ до сих пор неизвестен, однако предполагается многофакторное действие препарата на различные звенья метаболизма в ЦНС. Вероятный механизм нейротоксичности заключается в нарушении гомеостаза фолиевой кислоты в ЦНС и/или прямом повреждении нейронов. Кроме того, МТХ блокирует превращение гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин, которые участвуют в процессе миелинизации. Также известно, что МТХ

и его метаболиты ингибируют 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу и способствуют высвобождению аденозина. Аденозин, в свою очередь, связывается с аденозиновым рецептором и изменяет нейронный ответ в ЦНС [9].

Подострая нейротоксичность МТХ обычно возникает через 2–14 дней после длительного приема низких доз внутрь, интратекального введения препарата в возрастных дозировках или при внутривенном введении высоких доз МТХ, проявляясь транзиторными инсультоподобными симптомами, энцефалопатией, судорогами и/или афазией. В ряде случаев при повторном введении МТХ развиваются рецидивы нейротоксичности. Известно, что клинические проявления нейротоксичности МТХ часто ассоциируются с лейкоэнцефалопатией, которая проявляется усилением сигнала от белого вещества головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T2-взвешенной импульсной последовательности и инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR). Хотя у большинства пациентов лейкоэнцефалопатия имеет легкую степень, описаны случаи фатальной диффузной некротизирующей лейкоэнцефалопатии. Данная нежелательная реакция также может развиваться у детей без симптомов неврологических осложнений, а ее наличие коррелирует с увеличением длительности циркуляции препарата в сыворотке крови больного. Клиническое значение этих изменений белого вещества остается неизвестным [10]. Основным отсроченным осложнением, возникающим после повторных курсов перорального или внутривенного введения МТХ, особенно при сочетании с лучевой терапией, является хроническая миелопатия. Это состояние может развиваться через несколько месяцев или даже лет после лечения. Повреждение белого вещества приводит к изменениям психического состояния, при этом речь, как правило, остается сохранной. Возможны прогрессирующие когнитивные нарушения, потеря памяти и концентрации внимания, изменения личности, деменция, судороги, парезы и недержание мочи [11, 12].

Ряд исследователей детально описали наиболее частые нейротоксические эффекты высокодозного МТХ у детей с опухолями системы крови. A.J. Vora и соавт. проанализировали проявления нейротоксичности у 3113 пациентов в возрасте 1–24 лет с диагнозами ОЛЛ и НХЛ. В ходе исследования зарегистрировано 300 случаев серьезных нейротоксических побочных эффектов у 254 (8,2 %) пациентов, включая 159 случаев энцефалопатии, 86 случаев судорог и 9 иных проявлений нейротоксичности. Большинство случаев нейротоксичности было связано с энцефалопатией, вызванной интратекальным введением МТХ. Симптомы обычно проявлялись как очаговый неврологический дефицит, торпидные изменения личности или потеря сознания через 1–21 день (в среднем 3 дня) после введения МТХ интратекально с полным регрессом

в течение 48 ч у большинства пациентов. Трое пациентов, у которых развилась энцефалопатия, умерли [13]. D. Bhojwani и соавт. провели проспективное исследование с включением 369 детей с ОЛЛ, которым проводились 5 курсов высокодозного MTX и 13–25 введений MTX интратекально. Всем пациентам вне зависимости от наличия или отсутствия признаков клинически выраженной нейротоксичности выполняли МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (ВБК) на 33–46-й дни после начала программной химиотерапии, затем на 1-й неделе реиндукции ремиссии, на 48-й и 120-й неделях лечения. У 14 (3,8 %) пациентов наблюдались подострые нейротоксические эпизоды, включая судороги у 7 пациентов, инсультоподобные симптомы у 6 и атаксию у 1. Из 13 пациентов, получавших высокодозный MTX, у 12 не было рецидива нейротоксичности. По данным МРТ определялись признаки лейкоэнцефалопатии у 86 (23,3 %) пациентов, включая 73 (20,6 %) бессимптомных случая, и у 13 (92,9 %) из 14 пациентов — клинические проявления нейротоксичности [10].

Прогностические факторы риска нейротоксичности метотрексата

По мнению ряда авторов, ключевыми факторами в развитии токсичности MTX являются доза препарата, лекарственные взаимодействия, демографические характеристики пациентов (например, старший возраст), уровни сывороточного альбумина и кальция, pH крови и мочи, генетические полиморфизмы и эпигенетические факторы [9, 10, 14, 15]. По данным A.J. Vora и соавт., смертность от токсических явлений составляет половину случаев смертности пациентов с ОЛЛ, включенных в исследование UKALL 2003 [13].

Следует учитывать, что взаимодействия между MTX и ингибиторами протонной помпы, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецептора ангиотензина 2-го типа, диуретиками и другими химиотерапевтическими препаратами могут влиять на почечный клиренс, что в свою очередь приводит к усилению воздействия MTX на органы-мишени и связанной с ним токсичности. Риск нейротоксичности MTX возрастает при его совместном применении с цитарабином и циклофосфамидом [6, 16, 17].

B. Škorić и соавт. подчеркивают значимость мониторинга скорости клубочковой фильтрации для оценки токсичности и прогнозирования ее влияния на уровень MTX [18]. M.K. Mateos и соавт. в ретроспективном обзоре, включившем 1251 пациента детского возраста с ОЛЛ, выявили, что повышенный уровень сывороточной аспаратаминотрансферазы и возраст ≥ 10 лет на момент постановки диагноза были независимыми факторами риска нейротоксичности MTX [6].

Генетические полиморфизмы, связанные с повышенным риском токсичности метотрексата

В ряде исследований продемонстрирована ассоциация нейротоксичности MTX с однонуклеотидны-

ми полиморфизмами (SNP) генов, которые влияют на транспорт MTX (например, *SLCO1B1*), внутриклеточный метаболизм фолата (*MTHFR*), ремоделирование хроматина пре-В-клеток (*ARID5B*) и метаболические пути (*UGT1A1*, *PNPLA3*). По другим данным, метилирование ДНК в промоторе гена *GGH* также может способствовать нейротоксичности MTX [14, 19].

S.I. Tsujimoto и соавт. при исследовании влияния полиморфизмов гена *ADORA* (кодирующего аденозиновый рецептор A2A) на риск развития лейкоэнцефалопатии у детей с ОЛЛ или НХЛ, которым проведена терапия высокодозным MTX ($n = 56$), сообщили, что лейкоэнцефалопатия развилась у 21 (37 %) пациента во время лечения. Из них у 17 пациентов лейкоэнцефалопатия протекала бессимптомно, тогда как у 4 наблюдались клинические симптомы нейротоксичности: у 2 — инсультоподобные симптомы, у 1 — бред, у 1 — судороги. У 3 из 4 пациентов неврологические симптомы возникли после интратекального введения MTX, у 1 — после внутривенного введения высокодозного MTX. У 2 из 4 пациентов из-за опасных для жизни побочных реакций MTX был исключен из дальнейшей программной терапии. Всем пациентам выполнено генотипирование крови или костного мозга. Генотип C/C в rs2298383 (*ADORA2A*) был ассоциирован с повышенным риском лейкоэнцефалопатии по сравнению с пациентами — носителями генотипов C/T и T/T [20].

В другой работе приведены результаты лечения 115 пациентов с ОЛЛ в возрасте 1–18 лет, которым выполнены секвенирование по Сэнгеру и полимеразная цепная реакция (ПЦР) для оценки связи полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующие в метаболизме MTX, с побочными эффектами, возникающими во время терапии высокодозным MTX. Авторы выявили полиморфные варианты в генах *SLC19A1* (с.80G>A), *MTHFR* (с.677C>T; с.1298A>C) и *TYMS* (с.450_455del). Среди этих полиморфизмов *SLC19A1*80G>A был статистически значимо ассоциирован с более высокой частотой нейротоксических эффектов, тогда как другие полиморфные варианты не показали значимой корреляции [21].

В проспективном исследовании D. Bhojwani и соавт. 369 детям с ОЛЛ, протокол лечения которых включал высокодозный MTX, были проведены МРТ и полногеномное исследование ассоциаций для выявления SNP, связанных с нейротоксичностью. У 14 (3,8 %) пациентов развилась клинически выраженная нейротоксичность, ассоциированная с MTX. Из 13 пациентов, которым повторно вводили MTX, у 12 не наблюдалось рецидива нейротоксичности. Лейкоэнцефалопатия обнаружена у 20,6 % пациентов, у которых не было симптомов нейротоксичности, и у всех пациентов с любыми проявлениями нейротоксичности. Лейкоэнцефалопатия сохранялась по окончании терапии у 74 % пациентов без симптомов нейротоксичности и у 58 % пациентов с любыми проявлениями нейротоксичности. При полногеномном исследовании

ассоциаций выявлена связь полиморфизмов в генах, ответственных за нейрогенез, с нейротоксичностью МТХ (*TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1*, *ASTN2*) [10].

М.К. Mateos и соавт. провели полногеномное исследование ассоциаций детям с ОЛЛ ($n = 1251$) и не выявили ни одного SNP, связанного с нейротоксичностью МТХ, но сообщили о 7 SNP, которые требуют изучения в более крупных независимых исследованиях нейротоксичности МТХ. Это 7 SNP 5 генов, которые потенциально играют роль в росте, дифференцировке, задержке развития нейронов (*MBOAT-1*, *GIPC1*, *ZDHHC19*, *NXN*, *PKN1*) [6].

Профилактика нейротоксичности метотрексата

В литературе продолжают дискуссии о методах профилактики нейротоксичности МТХ у онкогематологических пациентов, при этом единые клинические рекомендации до сих пор не разработаны. По данным I.J. Cohen, центральное значение имеют своевременное назначение антидота МТХ (фолинат кальция) и лекарственный мониторинг. Это позволяет избежать значительных побочных эффектов без ущерба для терапевтических результатов [22]. В другой работе аминофиллин, конкурентный ингибитор аденозина, рассматривается как средство вторичной профилактики нейротоксичности МТХ. Пациенту с рецидивирующими симптомами был назначен аминофиллин, что привело к купированию нейротоксичности. Наиболее распространенной практикой при развитии нейротоксичности после введения МТХ интратекально являются исключение МТХ из трехкомпонентной схемы и введение только дексаметазона и цитарабина [10].

В плазме и спинномозговой жидкости пациентов, которым вводили МТХ интратекально, наблюдались повышенные уровни гомоцистеина, который является агонистом рецепторов N-метил-D-аспартата. По данным М. Afshar и соавт., применение декстрометорфана, неконкурентного антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата, у большинства пациентов привело к симптоматическому улучшению. В этой группе пациентов раннее введение декстрометорфана способствовало более быстрому улучшению состояния и снижению риска развития рецидива судорожной активности, вызванной МТХ [23].

Цель исследования — анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных при развитии нейротоксичности МТХ, а также поиск возможных факторов прогноза.

Материалы и методы

Проведен анализ данных литературы о нейротоксичности МТХ, представлены собственные клинические наблюдения 4 пациентов с НХЛ, у которых развились тяжелые неврологические осложнения после курса лечения с включением высокодозного МТХ.

Диагноз НХЛ верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Противоопухолевое лечение и сопроводительную терапию проводили согласно протоколам В-NHL-BFM 95, АККЛ НИИ ДОГ-2003. Степень токсических явлений оценивали с помощью шкал токсичности Национального института онкологии (США). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови и определяли наличие полиморфизмов в генах *MTHFR* (rs1801133 G>A, rs1801131 T>G), *MTR* (rs1805087 A>G), *MTRR* (rs1801394 A>G) и *SLC19A1* (rs2838958 G>A, rs1051266 C>T). Генетическое исследование проводили методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе [24].

Клинический случай 1

Пациентке Т., 16 лет, с диагнозом «диффузная В-крупноклеточная лимфома, IV стадия, 3-я группа риска» в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России инициирована терапия по протоколу В-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. С учетом стадии и прогностической группы риска доза МТХ в терапевтических блоках составляла 5000 мг/м², каждому внутривенному введению МТХ предшествовала интратекальная терапия с МТХ. Проведено 3 блока химиотерапии без выраженных проявлений нейротоксичности. При проведении 4-го блока в ходе лекарственного мониторинга МТХ отмечена полная элиминация препарата (концентрация в сыворотке крови <0,25 мкмоль/л) на 66-м часу (оптимальная элиминация МТХ — в срок до 54 ч). Через несколько дней после полной элиминации МТХ в клинической картине отмечены вертикальный нистагм, ригидность затылочных мышц, синдром Керера отрицательный, верхний синдром Брудзинского и синдром Кернига сомнительные. Через несколько часов — эпизод клонико-тонических судорог без потери сознания, купирован введением сибазона в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Объективные результаты осмотра: состояние тяжелое, оглушение, пациентка эмоционально лабильна, плаксива, контакт несколько затруднен, команды выполняет с задержкой, на болевые раздражители реагирует отдергиванием конечностей, грубых патологических рефлексов нет. Зрачки OD = OS, фотореакция и корневые рефлексы сохранены, горизонтальный нистагм, девиация языка влево, спустя 7 ч повторные эпизоды судорог по 15–20 с. Состояние быстро ухудшается, развиваются брадикардия, сопор — кома I (8–7 баллов по шкале комы Глазго), пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких.

По данным МРТ головного мозга с ВВК патологические объемные образования и достоверные участки кровоизлияния в веществе головного мозга не выявлены. В режимах DWI и FLAIR определялось симметричное изменение магнитно-резонансного (МР) сигнала за счет отека медиальных отделов таламусов, четверохолмия среднего мозга. В задних отделах обеих лобных долей определялись изменения в коре, отображающиеся

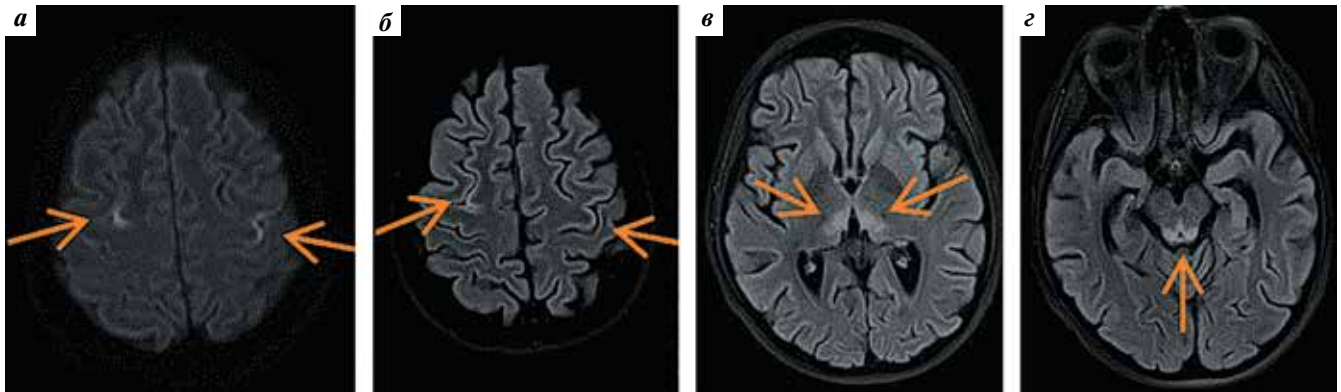


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека (стрелки); в — режим FLAIR, отек медиальных отделов таламусов (стрелки); г — режим FLAIR, отек нижних холмиков четверохолмной пластинки (стрелка)
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal due to edema from the frontal cortex (arrows); в — FLAIR, edema of the medial thalamus (arrows); г — FLAIR, edema of the inferior colliculi of the quadrigeminal plate (arrow)

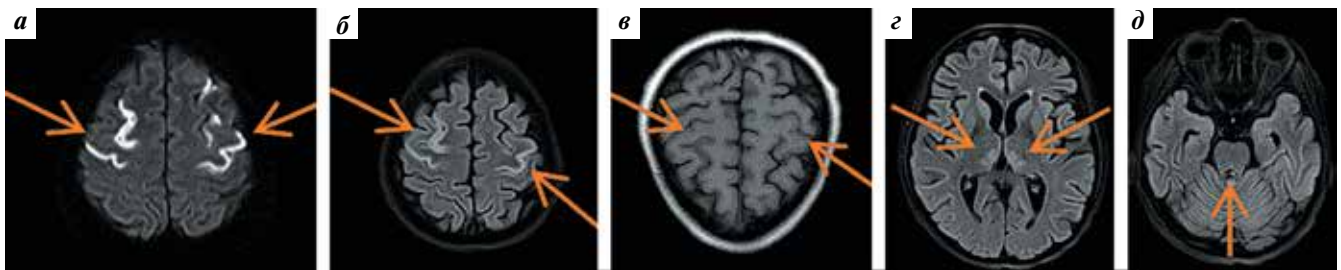


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека и пропитывания кровью (стрелки); в — T1-взвешенное изображение до внутривенного контрастирования, участки пропитывания кровью в коре головного мозга (стрелки); г — режим FLAIR, отек медиальных отделов таламусов (стрелки); д — режим FLAIR, изменения в четверохолмной пластинке не определяются (стрелка)
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal from the frontal cortex due to edema and blood imbibition (arrows); в — T1-WI pre-contrast, areas of blood imbibition in the cerebral cortex (arrows); г — FLAIR, edema of the medial thalamus (arrows); д — FLAIR, no abnormalities detected in the quadrigeminal plate (arrow)

преимущественно в режиме DWI в виде участков ограничения диффузии. При ВВК обнаружены симметричные участки накопления в нижних холмиках четверохолмной пластины (рис. 1).

Проводилась дифференциальная диагностика с энцефалопатией Вернике, нейрогликопенией, токсическим воздействием противоопухолевой терапии, не исключалось ишемическое повреждение.

Пациентка получала антибактериальную, противогрибковую, противовирусную терапию (в соответствии с рекомендациями по ведению больных в постхимиотерапевтическом периоде), назначены тиамин, противосудорожная терапия вальпроевой кислотой. Клиническая картина с медленной положительной динамикой. При МРТ-контроле через 7 дней — увеличение числа патологических участков и их интенсивности в режимах DWI и FLAIR в коре обеих лобных долей, на T1-взвешенных изображениях до ВВК отмечалось повышение интенсивности сигнала в пораженных отделах коры за счет продуктов биodeградации гемоглобина. Сохранялось симметричное изменение МР-сигнала в режиме FLAIR за счет

отека медиальных отделов таламусов, но ранее отмеченное изменение МР-сигнала от четверохолмия среднего мозга не определялось (рис. 2).

В клинической картине отмечалась медленная положительная динамика на фоне проводимой терапии. При МРТ-контроле через 3 нед в режимах DWI и FLAIR отмечено уменьшение выраженности интенсивности сигнала в патологических участках коры обеих лобных долей и медиальных отделов таламусов. На T1-взвешенном изображении до ВВК определялось усиление сигнала в динамике за счет продуктов распада гемоглобина (рис. 3).

В результате лечения в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика в виде постепенного восстановления когнитивных функций. Полная реабилитация достигнута в течение 35 дней.

У пациентки с несвоевременной элиминацией МТХ и развившимися клиническими проявлениями нейротоксичности для изучения возможных дополнительных predisposing генетических факторов нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма МТХ (табл. 1).

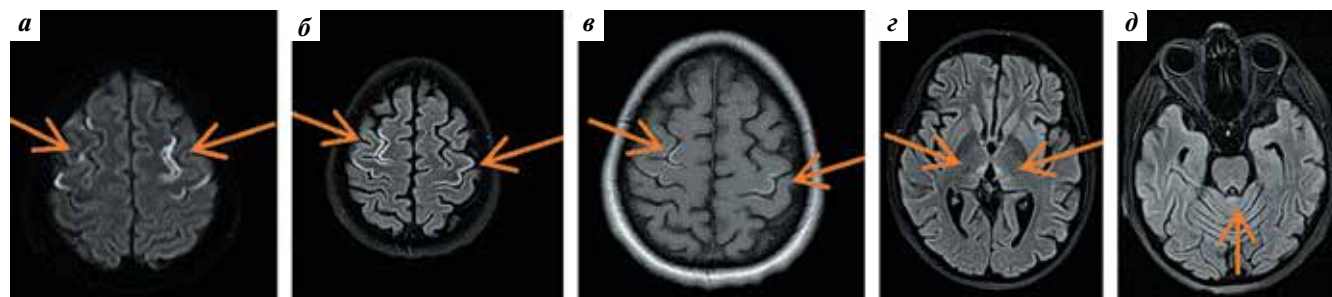


Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим DWI, участки ограничения диффузии в коре лобных долей (стрелки); б — режим FLAIR, участки изменения магнитно-резонансного сигнала от коры лобных долей за счет отека и пропитывания кровью (стрелки); в — T1-взвешенное изображение до внутривенного контрастирования, участки пропитывания кровью в коре лобных долей (стрелки); г — режим FLAIR, снижение интенсивности отека медиальных отделов таламусов (стрелки); д — режим FLAIR, изменения в четверохолмной пластинке не определяются (стрелка)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain: а — DWI, diffusion-restricted areas in the frontal cortex (arrows); б — FLAIR, areas of altered magnetic resonance signal from the frontal cortex due to edema and blood imbibition in the frontal cortex (arrows); в — T1-WI pre-contrast, areas of blood imbibition in the frontal cortex (arrows); г — FLAIR, decreased intensity of edema in the medial parts of the thalami (arrows); д — FLAIR, no abnormalities detected in the quadrigeminal plate (arrow)

Таблица 1. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки Т.

Table 1. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient T.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/A
MTHFR rs1801131 T>G	T/G
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/G
SLC19A1 rs2838958 G>A	G/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/T
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/T

Выявлены следующие гетерозиготные генотипы: G/A rs1801133 и T/G rs1801131 в гене MTHFR, A/G rs1801394 в гене MTRR, G/A rs2838958 и C/T rs1051266 в гене SLC19A1. Для rs1805087 в гене MTR и rs4149056 в гене SLCO1B1 получены генотипы дикого типа.

Клинический случай 2

Пациентке Ш., 16 лет, с диагнозом «анapластическая крупноклеточная лимфома, ALK⁺, III стадия, 2-я группа риска» инициирована терапия по программе АККЛ НИИ ДОГ-2003. Проведено 4 блока химиотерапии с включением MTX в дозе 1000 мг/м², обязательной была профилактика поражения ЦНС за счет интратекального введения MTX. Пациентка переносила терапию без проявлений нейротоксичности, но на 5-м блоке, несмотря на полную элиминацию MTX в оптимальный срок (на 48-м часу), на 7-й день после введения MTX возникли неврологические изменения в виде парализа нижних конечностей, слабости, невнятной речи. В течение суток присоединилась афазия, отмечены подергивания мышц лица, верхних конечностей, сопорозное состояние. При

проведении МРТ головного и спинного мозга с БВК данных о кровоизлиянии, отеке, очаговых образованиях не получено. На следующие сутки отмечено нарастание отрицательной динамики: оглушение сознания. Проводилась дифференциальная диагностика токсического повреждения головного мозга, инфекционного поражения, синдрома Гийена—Барре. Результаты исследования ликвора: уровень глюкозы — 3,8 ммоль/л; белка — 0,55 г/л; цитоз — 8 клеток (уровень нейтрофилов 26,1 %, лимфоцитов 31,9 %, моноцитов 42 %). В течение нескольких часов отмечены ухудшение состояния, нарастание дыхательной недостаточности, снижение уровня SpO₂ до 70 %, тахипноэ, в связи с чем больная переведена на искусственную вентиляцию легких.

При контрольной МРТ головного мозга в мосте определялся участок измененного МР-сигнала без четких контуров размерами 1,2 × 0,9 × 1,4 см без признаков ограничения диффузии и накопления контрастного препарата. Минимальные изменения в мосте головного мозга могут соответствовать понтийному миелинолизу на фоне токсического поражения/аутоиммунного процесса (рис. 4).

Пациентке инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном, внутривенным иммуноглобулином. По данным ПЦР-исследования ликвора выявлено 800 копий аденовируса/мкл. Антибактериальная, противогрибковая терапия дополнены противовирусным препаратом (цидофовир). Через 2 дня проводимой терапии пациентка при осмотре открывала глаза в ответ на обращенную речь, демонстрировала впечатление о выполнении команд (сжимала руку). Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц с некоторым уменьшением, симптом Кернига сомнительный с 2 сторон. Глазные щели S = D, анизокории нет, миоз. Косоглазие — тенденция к расходящемуся OU.

Результаты контрольной МРТ: появление участков измененного МР-сигнала в таламусе, хвостатых и белых ядрах, скорлупе, белом веществе всех отделов головного мозга, коре затылочных и височных долей. Ранее

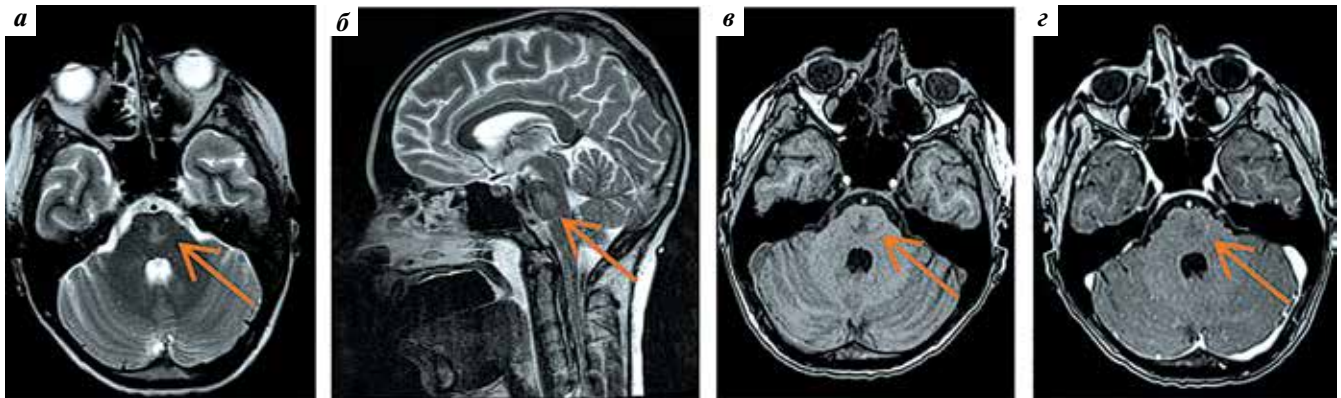


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции, участок изменения магнитно-резонансного сигнала по типу отека неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в, г — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата в выявленном участке в мосте (стрелка)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial T2-weighted image showing an area of irregular edema-like signal alteration in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image showing the same area of irregular edema-like signal alteration in the pons (arrow); в, г — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified pontine lesion (arrow)

выявлявшийся в мосте участок измененного МР-сигнала без четких контуров несколько увеличился: с $1,2 \times 0,9 \times 1,4$ до $1,6 \times 1,4 \times 1,5$ см. При ВВК накопление контрастного препарата в очагах измененного МР-сигнала не определялось (рис. 5).

Состояние пациентки на фоне проводимой терапии — с медленной положительной динамикой. По данным ПЦР-исследования ликвора аденовирус не определялся. Через 3 нед выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой отмечена положительная динамика в виде уменьшения числа и интенсивности участков повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR, преимущественно в субкортикальных отделах больших полушарий головного мозга. Сохранились участки измененного МР-сигнала в таламусах, хвостатых ядрах, ножках мозга и скорлупе с обеих сторон, менее интенсивные по сигналу. Участок измененного МР-сигнала в мосте имел более четкие очертания, прежние размеры (до $1,4 \times 1,4 \times 1,2$ см) (рис. 6).

Пациентке завершена противоопухолевая терапия, но на 60-е сутки реабилитационных мероприятий полного восстановления утраченных функций не достигнуто, сохранялся нижний вялый парализ. Продолжена реабилитация в специализированном центре.

Элиминация МТХ у пациентки была своевременной. Для изучения возможных predisposing генетических факторов развития значимых явлений нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма МТХ (табл. 2).

Выявлены следующие гетерозиготные генотипы: G/A rs1801133 в гене MTHFR, G/A rs2838958 и C/T rs1051266 в гене SLC19A1, T/C rs4149056 в гене SLCO1B1. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Клинический случай 3

Пациентка И., 13 лет, с диагнозом «диффузная В-крупноклеточная лимфома, III стадия, 3-я группа рис-

Таблица 2. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки И.

Table 2. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient Sh.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/A
MTHFR rs1801131 T>G	T/T
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/A
SLC19A1 rs2838958 G>A	G/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/T
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/C

ка» получала терапию по протоколу В-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. Доза МТХ в блоках терапии составляла 5000 мг/м^2 . Профилактика поражения ЦНС включала интратекальные введения МТХ. После 2-го блока терапии отмечена замедленная элиминация МТХ (нетоксичный уровень препарата достигнут на 84-м часу). Через 11 дней после введения МТХ произошло снижение остроты зрения. При осмотре офтальмологом отмечены отек диска зрительного нерва OU, кератопатия OS (?). На следующий день отмечен эпизод генерализованных судорог с выраженным психоэмоциональным возбуждением, судороги купированы введением сибазона. Через 6 ч зарегистрированы повторные судороги, анизокория OD<OS, введен сибазон, иницирована плановая антиконвульсантная терапия. По данным компьютерной томографии головного мозга данных о кровоизлиянии не получено. Заподозрен PRES-синдром на фоне неисключенной токсичности МТХ. При проведении противоотечной,

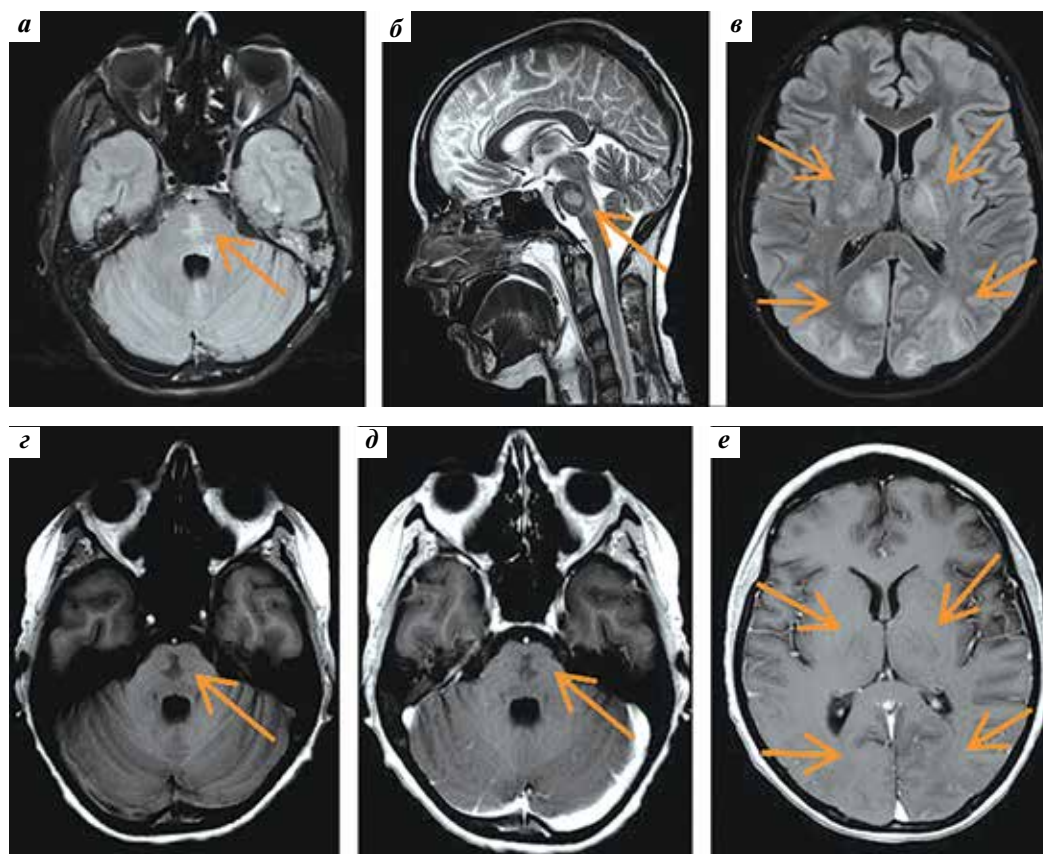


Рис. 5. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим FLAIR, аксиальная проекция, участок изменения магнитно-резонансного сигнала неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в — режим FLAIR, аксиальная проекция, изменения в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий по типу отека (стрелки); г, д — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененным участком в мосте (стрелки); е — T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененными участками в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий головного мозга (стрелки)

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial FLAIR image, an irregularly shaped area of altered magnetic resonance signal intensity in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image, the same irregularly shaped area of altered magnetic resonance signal intensity in the pons (arrow); в — axial FLAIR image, changes are present in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex, consistent with edema (arrows); г, д — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the pontine lesion (arrows); е — axial T1-weighted image post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex (arrows)

антиконвульсантной, антибактериальной терапии (в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов в постхимиотерапевтическом периоде) происходило постепенное купирование неврологической симптоматики. По данным электроэнцефалографии отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга в виде умеренной дезорганизации основного ритма, полиритмической активности с признаками вовлечения срединных структур. Очаговой медленноволновой активности по областям коры не зарегистрировано.

Эпизоды судорог больше не регистрировались. При выполнении МРТ головного мозга определялось асимметричное накопление контрастного препарата в сосцевидных телах ($D < S$). Выявленные изменения неспецифичны, могли соответствовать проявлениям токсико-метаболической энцефалопатии (рис. 7).

У пациентки с задержкой элиминации MTX для изучения возможных дополнительных предрасполагающих

генетических факторов развития клинически значимой нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 3).

Выявлены гетерозиготный генотип A/G rs1801394 в гене MTRR и гомозиготный генотип A/A rs2838958 в гене SLC19A1. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Клинический случай 4

Пациентка Б., 14 лет, с диагнозом «первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, IV стадия, 3-я группа риска» получала терапию по протоколу B-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. Проведен 1-й блок лечения с включением MTX в дозе 5000 мг/м² и интратекальной профилактикой поражения ЦНС путем введения MTX. На 3-й день после введения MTX (полная элиминация препарата достигнута в оптимальный срок — на 48-м часу) отмечены эпизод артериальной гипертензии, развитие тонических судорог в течение

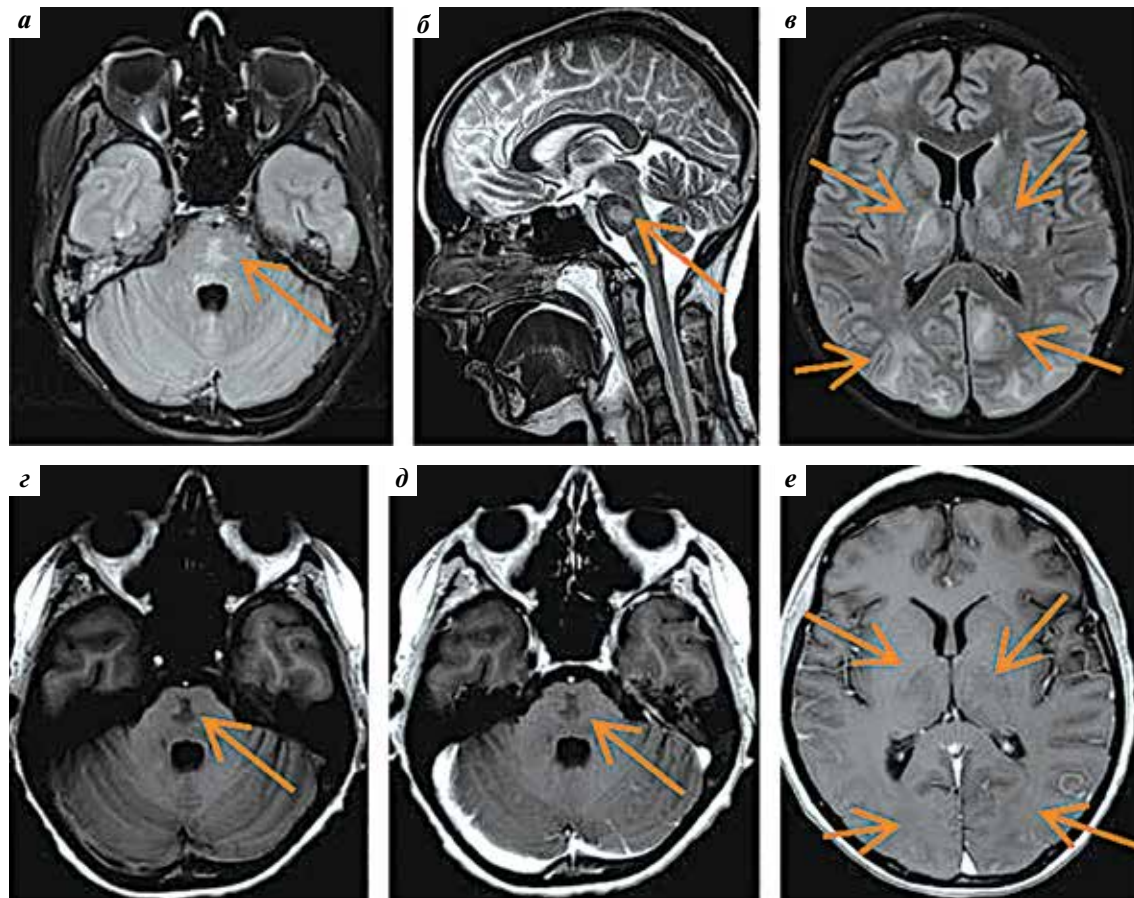


Рис. 6. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а — режим FLAIR, аксиальная проекция, участок изменения магнитно-резонансного сигнала неправильной формы в мосте (стрелка); б — T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции, тот же участок (стрелка); в — режим FLAIR, аксиальная проекция, изменения в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий по типу отека (стрелки); г, д — T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до и после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата измененным участком в мосте (стрелки); е — T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции после внутривенного контрастирования, без признаков накопления контрастного препарата в измененных участках в базальных ядрах, белом веществе и коре полушарий головного мозга (стрелки)

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the brain: а — axial FLAIR image, an irregularly shaped area of altered signal intensity in the pons (arrow); б — sagittal T2-weighted image, the same irregularly shaped area of altered signal intensity in the pons (arrow); в — axial FLAIR image, changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex consistent with edema (arrows); г, д — axial T1-weighted image pre- and post-contrast with no evidence of contrast enhancement in the pontine lesion (arrows); е — axial T1-weighted image post-contrast with no evidence of contrast enhancement within the identified changes in the basal ganglia, white matter, and cerebral cortex (arrows)

Таблица 3. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки И.

Table 3. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient I.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
MTHFR rs1801133 G>A	G/G
MTHFR rs1801131 T>G	T/T
MTR rs1805087 A>G	A/A
MTRR rs1801394 A>G	A/G
SLC19A1 rs2838958 G>A	A/A
SLC19A1 rs1051266 C>T	C/C
SLCO1B1 rs4149056 T>C	T/T

30–40 с на фоне спазма периферических сосудов, снижения сатурации до 90 %. Эпизод купирован введением сибазона, дексаметазона. По данным МРТ головного мозга с ВВК в режиме FLAIR определялись участки изменения МР-сигнала, преимущественно в субкортикальных отделах, за счет умеренно выраженного отека в обеих теменных долях и задних отделах левой лобной доли. В режиме DWI ограничения диффузии в выявленных изменениях не отмечалось. При ВВК явные участки патологического накопления контрастного препарата в веществе и оболочках головного мозга не определялись (рис. 8).

Проводились противоотечная терапия, коррекция электролитных нарушений, сопроводительная терапия в соответствии с рекомендациями по ведению больных в постхимиотерапевтическом периоде. Состояние стабилизировалось. Лечение было продолжено. Доза МТХ

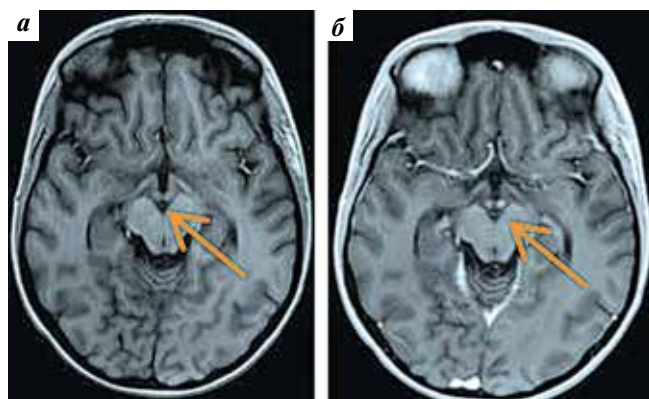


Рис. 7. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а – T1-взвешенное изображение в аксиальной проекции до внутривенного контрастирования, патология не выявляется (стрелка); б – T1-взвешенное изображение после внутривенного контрастирования, двустороннее асимметричное накопление контрастного препарата в сосцевидных телах (D<S) (стрелка)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the brain: a – axial T1-weighted image pre-contrast with no abnormalities detected (arrow); б – T1-weighted image post-contrast with bilateral asymmetric enhancement in the mastoid air cells (D<S) (arrow)

в последующих блоках не корректировалась, интратекальные введения MTX проводились в соответствии с протоколом лечения. Рецидива судорожного синдрома не отмечено.

У пациентки своевременно элиминирован MTX. Для изучения возможных предрасполагающих генетических факторов развития клинически значимой нейротоксичности исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 4).

Выявлен гетерозиготный генотип G/A *MTHFR* rs1801133. В гене *SLC19A1* выявлен гетерозиготный генотип G/A rs2838958. Остальные исследуемые полиморфизмы представлены генотипами дикого типа.

Генетическое тестирование

У всех 4 пациенток исследованы полиморфизмы в генах метаболизма MTX (табл. 5).

Таблица 4. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата у пациентки Б.

Table 4. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism, patient B.

Полиморфизм Polymorphism	Генотип пациентки Patient's genotype
<i>MTHFR</i> rs1801133 G>A	G/A
<i>MTHFR</i> rs1801131 T>G	T/T
<i>MTR</i> rs1805087 A>G	A/G
<i>MTRR</i> rs1801394 A>G	G/G
<i>SLC19A1</i> rs2838958 G>A	G/A
<i>SLC19A1</i> rs1051266 C>T	C/T
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 T>C	C/C

При исследовании полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* у 3 пациенток выявлен гетерозиготный генотип G/A. У 1 из 4 пациенток выявлен гетерозиготный генотип T/G *MTHFR* rs1801131, а в другом случае – гетерозиготный генотип A/G *MTR* rs1805087. В гене *MTRR* rs1801394 у 2 пациенток выявлен гетерозиготный генотип A/G, в 1 случае – гомозиготный генотип G/G. В гене *SLC19A1* для полиморфизма rs2838958 у 3 пациенток выявлен гетерозиготный генотип G/A, а для полиморфизма rs1051266 у 3 пациенток выявлен гетерозиготный вариант C/T. В гене *SLCO1B1* rs4149056 выявлен 1 гетерозиготный генотип T/C и 1 гомозиготный генотип C/C.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения ярко демонстрируют, что неврологические осложнения могут носить полиэтиологический характер, развиваться как после 1-го, так и после 5-го введения MTX в высоких дозах. Отмечено отсутствие закономерности

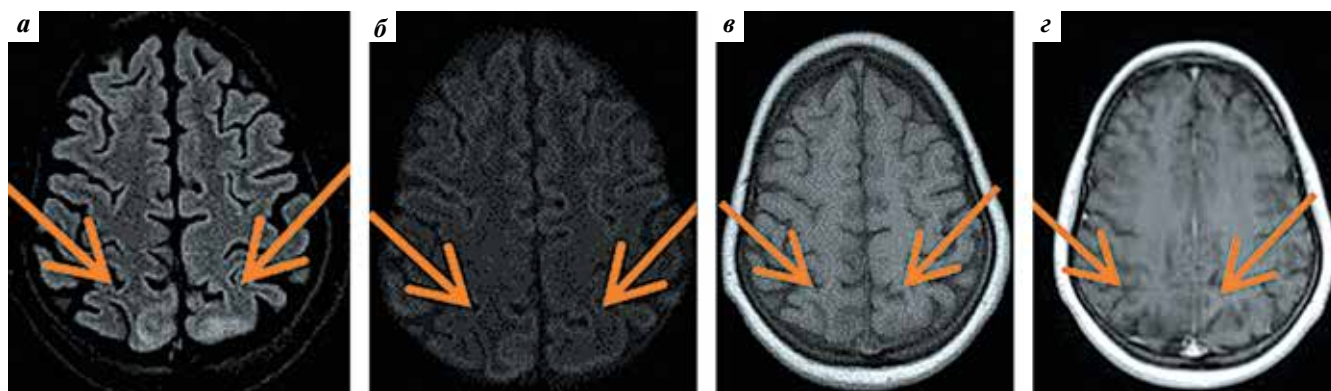


Рис. 8. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: а – режим FLAIR, зоны отека вещества обеих теменных долей (стрелки); б – режим DWI, без признаков ограничения диффузии в выявленных участках (стрелки); в, г – T1-взвешенные изображения до и после внутривенного контрастирования, без патологического накопления контрастного препарата (стрелки)

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the brain: а – FLAIR, areas of edema in both parietal lobes (arrows); б – DWI, no signs of diffusion restriction in the identified areas (arrows); в, г – T1-WI pre- and post-contrast with no pathological contrast enhancement (arrows)

Таблица 5. Результаты исследования полиморфизмов в генах метаболизма метотрексата

Table 5. Polymorphism screening results for genes involved in methotrexate metabolism

Полиморфизм Polymorphism	ЧАА AAF	Генотип пациентки Patient's genotype			
		Т. T.	Ш. Sh.	И. I.	Б. B.
<i>MTHFR</i> rs1801133 G>A	0,3	G/A	G/A	G/G	G/A
<i>MTHFR</i> rs1801131 T>G	0,33	T/G	T/T	T/T	T/T
<i>MTR</i> rs1805087 A>G	0,22	A/A	A/A	A/A	A/G
<i>MTRR</i> rs1801394 A>G	0,55	A/G	A/A	A/G	G/G
<i>SLC19A1</i> rs2838958 G>A	0,56	G/A	G/A	A/A	G/A
<i>SLC19A1</i> rs1051266 C>T	0,43	C/T	C/T	C/C	C/T
<i>SLCO1B1</i> rs4149056 T>C	0,21	T/T	T/C	T/T	C/C

Примечание. ЧАА — частота альтернативного аллеля по базам данных dbSNP или RUSeq [25].

Note. AAF — alternative allele frequency according to the dbSNP or RUSeq databases [25].

во взаимосвязи нейротоксичности и времени элиминации МТХ. Подобные состояния требуют расширенного обследования пациента, включая инструментальные методы: МРТ, компьютерную томографию, электроэнцефалографию, клинические, биохимические, микробиологические, иммуносерологические и ПЦР-исследования. Высока значимость мультидисциплинарного подхода в ведении таких пациентов.

На сегодняшний день по результатам фармакогенетических исследований в области эффективности и токсичности высоких доз МТХ выявлены генетические варианты с уровнем доказательности 2А, что означает наличие некоторых свидетельств в пользу комбинации вариант — лекарство, пока не имеющих определенного клинического применения [26]. К таким вариантам уровня 2А относится rs1801133 в гене *MTHFR*. Отмечен гетерозиготный генотип G/A *MTHFR* rs1801133 (с.677C>T) у 3 пациенток с выраженной токсичностью МТХ, однако небольшая группа пациентов не позволяет делать окончательные выводы. Сочетание гетерозиготных генотипов по 2 полиморфизмам гена *MTHFR*, rs1801131 и rs1801133, у одного из пациентов может усугублять тяжесть побочных реакций МТХ. В одном из клинических случаев авторы провели скрининг 21 SNP в 11 соответствующих генах у 5-летней пациентки с ОЛЛ и проявлениями нейротоксичности МТХ. Установлено, что пациентка была гомозиготна по полиморфизму С677Т в гене *MTHFR*, который присутствует у 10–20 % жителей Китая [27].

В нашем исследовании аллель G rs1801394 в гене *MTRR* выявлен у 3 пациенток, в 1 случае в гомозиготном состоянии. Ранее было показано, что аллель G ассоциирован с большей вероятностью развития токсических эффектов при лечении МТХ детей с ювенильным идиопатическим артритом [28]. В другом исследовании показано, что генотипы AG + GG ассоциированы с замедленной элиминацией МТХ у взрослых пациентов с ОЛЛ по сравнению с генотипом AA [29].

Также следует отметить сочетание гетерозиготного генотипа G/A *SLC19A1* rs2838958 и гетерозиготного генотипа C/T *SLC19A1* rs1051266 у 3 из 4 пациенток с признаками тяжелой нейротоксичности. Ранее для аллеля A rs2838958 в гене *SLC19A1* была показана задержка элиминации высокодозного МТХ [30, 31]. В нашем исследовании у пациентки И. с генотипом A/A rs2838958 в гене *SLC19A1* наблюдали замедленную элиминацию МТХ.

Полиморфизм rs4149056 T>C в гене *SLCO1B1* также активно исследуется в плане влияния на скорость элиминации МТХ, однако данные противоречивы. Показано, что аллель С ассоциирован с замедленной элиминацией МТХ у детей с ОЛЛ [32]. В нашем исследовании выявлены 1 гетерозиготный T/C и 1 гомозиготный C/C генотипа rs4149056, причем в обоих случаях у пациенток наблюдали своевременную элиминацию МТХ. Это может быть связано с малым числом наблюдений, а также наличием более сложных взаимосвязей между полиморфизмом генов и фармакокинетикой МТХ.

Заключение

Метотрексат, используемый в высоких дозах, представляет собой неотъемлемый компонент успешной терапии НХЛ у детей. Одними из грозных осложнений терапии являются неврологические поражения, которые могут проявляться в виде судорог, инсультоподобных симптомов, афазии и других нарушений. Риск

возникновения данных побочных эффектов обусловлен особенностями фармакокинетики и фармакодинамики МТХ, который нарушает гомеостаз фолиевой кислоты в ЦНС и вызывает прямое повреждение нейронов. Согласно данным литературы, важную роль играют полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом фолатов и транспортом МТХ, таких как *SLC19A1*, *MTHFR*, *ADORA2A* и др. Мутации и полиморфизмы в этих генах могут изменять эффективность транспор-

та и метаболизма МТХ, что увеличивает риск нейротоксичности.

Единые клинические рекомендации, позволяющие полностью предотвратить или минимизировать нейротоксические осложнения, не разработаны. Поэтому важным направлением является прогнозирование вероятности развития нейротоксичности. Данные о генетических полиморфизмах могут стать одним из эффективных инструментов решения этой задачи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tamaru J.I. [2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms]. Rinsho Ketsueki 2017;58(10):2188–93. (In Japanese). DOI: 10.11406/rinketsu.58.2188
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 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, 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 “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. 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
4. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H. et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. Oncologist 2016;21(12):1471–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
5. Sun Q., Xie Y., Zhao W.H. et al. [Adverse effects of high-dose methotrexate therapy]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2017;19(7):781–5. (In Japanese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.010
6. Mateos M.K., Marshall G.M., Barbaro P.M. et al. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2022;107(3):635–43. DOI: 10.3324/haematol.2020.268565
7. Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 2006;11(6):694–703. DOI: 10.1634/theoncologist.11-6-694
8. DrugBank. Methotrexate. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563> (accessed 29.07.2024).
9. Śliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy and immunotherapy. Int J Mol Sci 2022;23(10):5515. DOI: 10.3390/ijms23105515
10. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D. et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014;32(9):949–59. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808
11. Cole P.D., Kamen B.A. Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006;12(3):174–83. DOI: 10.1002/mrdd.20113
12. Cordelli D.M., Masetti R., Zama D. et al. Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. Front Pediatr 2017;5:105. DOI: 10.3389/fped.2017.00105
13. Vora A.J., Goulden N., Mitchell C.D. et al. UKALL 2003, a randomised trial investigating treatment intensification for children and young adults with minimal residual disease defined high risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012;120(21):136. DOI: 10.1182/blood.V120.21.136.136
14. Li W., Mo J., Yang Z. et al. Risk factors associated with high-dose methotrexate induced toxicities. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024;20(4):263–74. DOI: 10.1080/17425255.2024.2332366
15. Vezmar S., Becker A., Bode U. et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003; 49(1-2):92–104. DOI: 10.1159/000069773
16. Bond J., Hough R., Moppett J. et al. “Stroke-like syndrome” caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. Leukemia 2013;27(4):954–6. DOI: 10.1038/leu.2012.328
17. Forster V.J., van Delft F.W., Baird S.F. et al. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2016;78(5):1093–6. DOI: 10.1007/s00280-016-3153-0
18. Škorić B., Kuzmanović M., Jovanović M. et al. Methotrexate concentrations and associated variability factors in high dose therapy of children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2023;40(5):446–57. DOI: 10.1080/08880018.2023.2168809
19. Chen Y., Shen Z. Gene polymorphisms in the folate metabolism and their association with MTX-related adverse events in the treatment of ALL. Tumor Biol 2015;36(7):4913–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3602-0
20. Tsujimoto S.I., Yanagimachi M., Tanoshima R. et al. Influence of *ADORA2A* gene polymorphism on leukoencephalopathy risk in MTX-treated pediatric patients affected by hematological malignancies. Pediatr Blood Cancer 2016;63(11):1983–9. DOI: 10.1002/pbc.26090
21. Ramalingam R., Kaur H., Scott J.X. et al. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2022;89(3):393–400. DOI: 10.1007/s00280-022-04405-7
22. Cohen I.J. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79(6):1057–65. DOI: 10.1007/s00280-017-3304-y
23. Afshar M., Birnbaum D., Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. Pediatr Neurol 2014;50(6):625–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.048
24. Ikonnikova A.Y., Filippova M.A., Surzhikov S.A. et al. Biochip-based approach for comprehensive pharmacogenetic testing. Drug Metab Pers Ther 2020. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0155
25. База данных RUSeq. Доступно по: <http://ruseq.ru>
RUSeq data base. Available at: <http://ruseq.ru>. (In Russ.).
26. PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org>
27. Vagace J.M., Caceres-Marzal C., Jimenez M. et al. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. Am J Hematol 2011;86(1):98–101. DOI: 10.1002/ajh.21897

28. Chen Y., Zou K., Sun J. et al. Associations between gene polymorphisms and treatment outcomes of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pharmacogenomics* 2018;19(6):529–38. DOI: 10.2217/pgs-2017-0208
29. Hao Q., Song Y., Fang Q. et al. Effects of genetic polymorphisms on methotrexate levels and toxicity in Chinese patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Sci* 2022;5(1):32–8. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000142
30. Zhan M., Chen Z., Ding C. et al. Risk prediction for delayed clearance of high-dose methotrexate in pediatric hematological malignancies by machine learning. *Int J Hematol* 2021;114(4):483–93. DOI: 10.1007/s12185-021-03184-w
31. Zobeck M., Bernhardt M.B., Kamdar K.Y. et al. Novel and replicated clinical and genetic risk factors for toxicity from high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacotherapy* 2023;43(3):205–14. DOI: 10.1002/phar.2779
32. Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C. et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood* 2013;121(6):898–904. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452839

Вклад авторов

З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, А.Л. Кашанина, В.В. Семенова, А.Р. Железняк, Л. Сердан Рамос, А.Ю. Иконникова, Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, сбор и анализ собственных данных, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, A.L. Kashanina, V.V. Semenova, A.R. Zheleznyak, L. Serdan Ramos, A.Yu. Ikonnikova, T.V. Nasedkina: concept and design development, review of publications, data collection and analysis, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

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>

В.В. Семенова / V.V. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

А.Р. Железняк / A.R. Zheleznyak: <https://orcid.org/0009-0000-0075-9840>

Л. Сердан Рамос / L. Serdan Ramos: <https://orcid.org/0009-0002-3663-0920>

А.Ю. Иконникова / A.Yu. Ikonnikova: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

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.

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.

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