

ONCOHEMATOLOGY

*Даратумумаб в лечении рецидивов
и рефрактерных форм
множественной миеломы*

*Эффективность повторной
трансплантации аутологичных
гемопозитических стволовых
клеток у пациентов
с множественной миеломой*

*Прогностическое значение
мутаций KRAS, NRAS, BRAF
при множественной миеломе*

*Мосунетузумаб при рецидивирующих
и рефрактерных фолликулярных
лимфомах*

*Bridge-терапия перед CAR-T
при неходжкинских лимфомах*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 2025
Том 20 /
Volume 20

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

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

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

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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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.: +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.

4 '25
ТОМ 20

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2025.
Том 20. № 4. 1–124.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.
Отпечатано в типографии «Фотобук
Маркетинг». 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, 14, стр. 1
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), член рабочей группы поддерживающей терапии и паллиативной помощи Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., профессор, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии 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 Института материнства и детства 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 RASSC (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга 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 (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, заведующая отделом 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)

Гривцова Людмила Юрьевна, к.м.н., д.б.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)

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., заведующий кафедрой гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников при Минздраве Республики Узбекистан, главный консультант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Минздрава Республики Узбекистан, заведующий отделением онкологии и гематологии частной клиники «Доктор сервис» (Ташкент, Узбекистан)

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, 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 Института материнства и детства 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., профессор, руководитель управления по научной работе и образованию, заведующая отделом химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов 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 Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., доцент, 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., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоуна – 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 Юлиа Васильевна, д.м.н., доцент, 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 Института материнства и детства ФГАУ ВО «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)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (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 (CD-P-TO) и Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), 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)

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

4 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.: +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. 4. 1–124.

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

Printed in the printing house "Photobook
Marketing" 107023, Russia, Moscow,
Elektrozavodskaya str., 14, building 1
3,000 copies. Free distribution.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., MD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Oncological Center, Head of the Oncohematology Department at Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; Professor of the Oncology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Member of the Supportive and Palliative Care Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO); Member of the Board of the Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Valiev, Timur T., MD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastoses) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., MD, DSc (Med.), Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of RASSC (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Petrova, Galina D., MD, PhD, Head of the Bone Marrow Transplantation Department of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

Dubrov, Mikhail M., MD, DSc (Med.), Professor, Nuclear Medicine Division of the St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

Iskhakov, Eldor D., MD, DSc (Med.), Head of the Department of Hematology, Pediatric Oncology, Clinical Immunology and Transfusiology at Center for Development of Medical Workers Professional Qualifications, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Chief Consultant of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Head of the Oncology and Hematology Department at "Doctor Service" clinic (Tashkent, Uzbekistan)

Karachunsky, Alexander I., MD, DSc (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department of the Institute of Motherhood and Childhood at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krivolapov, Yury A., MD, DSc (Med.), Professor, Member of Pathologists Panel of European Lymphomas Research Group; Member of European Bone Marrow Research Group; Head of the Department of Clinical Molecular Morphology of E.E. Eichwald Clinics at I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Mendeleeva, Larisa P., MD, DSc (Med.), Professor, Head of the Management Division for Scientific and Educational Work, Head of the Division of Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastosis at National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkov, Milen, MD, DSc (Med.), Head of the Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine with Department for Neonatology at Rudolfstiftung Hospital, Vienna Hospital Association, (Vienna, Austria)

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

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

Parovichnikova, Elena N., MD, DSc (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ponomarev, Vladimir B., MD, DSc (Med.), Department of Radiology of the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (New York, USA)

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

Rumyantseva, Yulia V., MD, DSc (Med.), Head of the Department of Lymphoproliferative Diseases Studies at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department of the Institute of Motherhood and Childhood at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Semochkin, Sergey V., MD, DSc (Med.), Head of the High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Group of the Department of Tumors Drug Treatment at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Uss, Anatoly L., MD, DSc (Med.), Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus; Member of Transplantology Committee of the Council of Europe (CD-P-TO) and European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT); 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 at Regional Children’s Clinical Hospital No. 1; Head of the Center for Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

- К.А. Белоусов, Т.А. Митина, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, З.М. Харасова, Р.В. Варданян, О.П. Мадзяра, А.А. Ворошкевич*
Эффективность даратумумаба в монорежиме и в комбинациях с противоопухолевыми препаратами у пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий химиотерапии 14
- Л.С. Бутаев, М.А. Санникова, Я.В. Крылова, С.В. Власова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, В.А. Жеребцова, Е.С. Урнова, М.П. Булусов, С.К. Кравченко, Ю.А. Кручинкина, В.А. Лапин, А.Д. Кулагин, Н.Б. Михайлова, В.В. Птушкин*
Агрегированный опыт применения мосунетумаба для терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в России: опыт 4 центров. 24
- О.А. Алешина, Е.С. Котова, И.В. Гальцева, Ю.А. Чабаева, В.Н. Двирный, Е.Н. Паровичникова*
Значение экспрессии CD20 у взрослых пациентов с BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в рамках протокола ОЛЛ-2016 32
- Е.Н. Мисюрина, Е.Н. Зотина, С.М. Гаджиева, Н.Г. Чернова, Е.А. Каримова, Е.И. Желнова, Е.А. Барях, А.Б. Макешова, Д.С. Марьин, О.Д. Захаров, Т.Н. Толстых, В.Н. Якимец, Е.Ю. Гришина, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.С. Поляков, Р.Ш. Бадаев, Л.О. Хорджасов, А.А. Зинчук, В.И. Кондратьев, О.Л. Кочнева, Д.Д. Иванова, Л.Т. Шимановская, Д.В. Лебедев, З.Т. Саракаева, Н.А. Савосина, К.В. Яцков, Е.А. Мамаева, Э.А. Макунина, М.С. Орлова, М.А. Лысенко, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, О.А. Рукавицын, А.В. Некрасова, Т.А. Семина, М.А. Лысенко*
Множественная миелома: ретроспективный анализ клинических исходов на основе регистра пациентов ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» (2022–2025) 41

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

- Л.П. Менделеева, Э.З. Иругова, М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, Г.А. Клясова, А.А. Старцев, С.Э. Старченко, С.М. Куликов*
Эффективность повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой 51
- Р.Р. Абдурашидова, Я.К. Мангасарова, А.А. Садреева, К.А. Акежеева, Д.С. Белкина, А.В. Боголюбова, О.А. Алешина*
Bridge-терапия перед CAR-T при неходжкинских лимфомах: необходимость и влияние на исходы 63
- Т.Т. Валиев*
Современные показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при впервые диагностированном остром лимфобластном лейкозе у детей 76

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, И.А. Якутик, Б.В. Бидерман, А.В. Попова, Н.В. Рисинская,
Е.Е. Никулина, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Л.П. Менделеева*

**Мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в опухолевых клетках различной локализации
и их влияние на результаты лечения больных множественной миеломой 81**

*З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, Л. Сердан Рамос, В.В. Семенова,
Т.В. Наседкина*

**Фармакогенетические исследования токсичности метотрексата при лечении
неходжкинских лимфом у детей. 92**

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

*А.В. Попова, М.В. Соловьев, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева,
И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева*

**Поражение почек у пациентов с множественной миеломой, ассоциированное
с болезнью депозитов легких цепей, С3-гломерулопатией 99**

*А.А. Новикова, Г.А. Клясова, А.В. Фёдорова, Л.Л. Сперанская, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина,
Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, М.В. Соловьев, Е.Н. Паровичникова*

Коагулазонегативные стафилококки из гемокультуры — инфекция или контаминация? 108

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Г.И. Нуруллина, Т.Н. Халфина, Л.Р. Шакирова, А.Т. Сарманова

**Жизнь, посвященная науке: к 150-летию профессора
Николая Константиновича Горяева. 118**

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

- K.A. Belousov, T.A. Mitina, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Z.M. Kharasova, R.V. Vardanyan, O.P. Madzyara, A.A. Voroshkevich*
Efficacy of daratumumab as monotherapy or in combination with antitumor drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous chemotherapy lines number 14
- L.S. Butaev, M.A. Sannikova, Ya.V. Krylova, S.V. Vlasova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya, V.A. Zherebtsova, E.S. Urnova, M.P. Bulusov, S.K. Kravchenko, Yu.A. Kruchinkina, V.A. Lapin, A.D. Kulagin, N.B. Mikhaylova, V.V. Ptushkin*
Aggregated experience with the use of mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma in Russia: four centers experience. 24
- O.A. Aleshina, E.S. Kotova, I.V. Galtseva, Yu.A. Chabaeva, V.N. Dvirnyk, E.N. Parovichnikova*
The significance of CD20 expression in adult patients with *BCR::ABL1*-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to RALL-2016 protocol 32
- E.N. Misyurina, E.N. Zotina, S.M. Gadzhieva, N.G. Chernova, E.A. Karimova, E.I. Zhelnova, E.A. Baryakh, A.B. Makeshova, D.S. Maryin, O.D. Zakharov, T.N. Tolstykh, V.N. Yakimets, E.Yu. Grishina, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.S. Polyakov, R.Sh. Badaev, L.O. Khordzhasov, A.A. Zinchuk, V.I. Kondratev, O.L. Kochneva, D.D. Ivanova, L.T. Shimanovskaya, D.V. Lebedev, Z.T. Sarakaeva, N.A. Savosina, K.V. Yatskov, E.A. Mamaeva, E.A. Makunina, M.S. Orlova, M.A. Lysenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, O.A. Rukavitsyn, A.V. Nekrasova, T.A. Semina, M.A. Lysenko*
Multiple myeloma: a retrospective analysis of clinical outcomes based on the patient registry of the Moscow City Clinical Hospital No. 52 (2022–2025). 41

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND CAR-T CELL THERAPY FOR HEMOBLASTOSIS

- L.P. Mendeleva, E.Z. Irugova, M.V. Solovev, M.V. Soloveva, G.A. Klyasova, A.A. Startsev, S.E. Starchenko, S.M. Kulikov*
Efficacy of second autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma 51
- R.R. Abdurashidova, Ya.K. Mangasarova, A.A. Sadreeva, K.A. Akezheva, D.S. Belkina, A.V. Bogolyubova, O.A. Aleshina*
Bridging therapy prior to CAR-T in non-Hodgkin lymphomas: rationale and impact on outcomes 63
- T.T. Valiev*
Modern indications for stem cell transplantation in primary diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia 76

CURRENT BASIC RESEARCH IN HEMATOLOGY AND PRACTICAL MEDICINE

*M.V. Soloveva, M.V. Solovev, I.A. Yakutik, B.V. Biderman, A.V. Popova, N.V. Risinskaya,
E.E. Nikulina, T.N. Obukhova, A.B. Sudarikov, L.P. Mendeleeva*

***KRAS, NRAS, BRAF* genes mutations in tumor cells of various localizations and their impact
on the treatment outcomes of patients with multiple myeloma 81**

*Z.K. Simavonyan, T.T. Valiev, O.D. Gurieva, L. Serdan Ramos, V.V. Semenova,
T.V. Nasedkina*

**Pharmacogenetic studies of methotrexate toxicity in the treatment
of non-Hodgkin's lymphomas in children 92**

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS:
DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

A.V. Popova, M.V. Solovev, N.K. Arutyunyan, M.V. Soloveva, I.G. Rekhtina, L.P. Mendeleeva

**Kidney damage in patients with multiple myeloma associated with light chain deposition
disease and C3 glomerulopathy 99**

*A.A. Novikova, G.A. Klyasova, A.V. Fedorova, L.L. Speranskaya, Z.T. Fidarova,
L.A. Kuzmina, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, M.V. Solovev,
E.N. Parovichnikova*

Coagulase-negative staphylococci from blood cultures – infection or contamination? 108

HISTORY OF RUSSIAN HEMATOLOGY

G.I. Nurullina, T.N. Khalfina, L.R. Shakirova, A.T. Sarmanova

**A life dedicated to science: on the 150th anniversary of professor
Nikolay Konstantinovich Goryaev 118**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Эффективность даратумумаба в монорежиме и в комбинациях с противоопухолевыми препаратами у пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий химиотерапии

К.А. Белоусов, Т.А. Митина, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, З.М. Харасова, Р.В. Варданыан, О.П. Мадзяра, А.А. Ворошкевич

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Кирилл Александрович Белоусов k_bel88@mail.ru

Цель исследования – оценить и сравнить эффективность даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими препаратами у пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 97 пациентов с резистентной/рецидивной множественной миеломой с медианой возраста 63 (33–79) года. Монотерапия даратумумабом проведена 71 пациенту, 11 больных получали Dara-Rd (даратумумаб + леналидомид + дексаметазон), 10 – Dara-Pd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон). Терапия Dara-Kd (даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон) проведена 5 пациентам. Даратумумаб в монорежиме во 2-й линии терапии получил 21 пациент, в 3-й линии – 28, в 4-й – 12, в 5-й и более – 10.

Результаты. Двухлетняя общая выживаемость 71 пациента, получавшего даратумумаб в монорежиме, составила 71,7 %; 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 59,5 %. Объективный ответ, включая полный, очень хороший частичный и частичный ответ, отмечен у 45,0 % пациентов. Объективный ответ при схеме Dara-Rd отмечен у 54,6 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута при медиане времени наблюдения 26 мес. Применение Dara-Pd позволило достичь объективного ответа 70 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения – 17 мес. Объективный ответ при терапии Dara-Kd получен у 20 % пациентов, медиана времени наблюдения – 18 мес.

Десять (47,6 %) пациентов из 21, получавших даратумумаб в режиме монотерапии во 2-й линии, достигли объективного ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения – 13 мес. Из 28 пациентов, получавших даратумумаб в 3-й линии, объективный ответ достигнут у 10 (35,7 %); медиана времени наблюдения составила 17 мес. Пациенты, получавшие даратумумаб в 4-й линии, достигли объективного ответа в 66,7 % случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес, медиана общей выживаемости не достигнута, медиана времени наблюдения составила 21 мес. У пациентов, получавших даратумумаб в 5-й и более линиях, в 40,0 % случаев получен объективный ответ. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения составила 21 мес.

Заключение. Применение даратумумаба в комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами и в режиме монотерапии является одним из оптимальных вариантов лечения пациентов, получивших 2 и более линий терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, моноклональное антитело, рефрактерность, химиотерапия

Для цитирования: Белоусов К.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В. и др. Эффективность даратумумаба в монорежиме и в комбинациях с противоопухолевыми препаратами у пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой в зависимости от числа предшествующих линий химиотерапии. Онкогематология 2025;20(4):14–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Efficacy of daratumumab as monotherapy or in combination with antitumor drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous chemotherapy lines number

K.A. Belousov, T.A. Mitina, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Z.M. Kharasova, R.V. Vardanyan, O.P. Madzyara, A.A. Voroshkevich

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Kirill Aleksandrovich Belousov k_bel88@mail.ru

Aim. To evaluate and compare the efficacy of daratumumab as monotherapy and in combination with other drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous therapy lines number.

Materials and methods. The study included 97 patients with relapsed/refractory multiple myeloma with a median age of 63 (33–79) years. Daratumumab monotherapy was administered to 71 patients, 11 patients received Dara-Rd (daratumumab + lenalidomide + dexamethasone), 10 – Dara-Pd (daratumumab + pomalidomide + dexamethasone). Dara-Kd (daratumumab + carfilzomib + dexamethasone) therapy was administered to 5 patients. Daratumumab as monotherapy was received by 21 patients in the 2nd line of therapy, 28 in the 3rd line, 12 in the 4th line, and 10 in the 5th line or more.

Results. The 2-year overall survival of 71 patients receiving daratumumab monotherapy was 71.7 %; 2-year progression-free survival was 59.5 %. Objective response, including complete, very good partial and partial response, was observed in 45.0 % of patients. An objective response with the Dara-Rd regimen was observed in 54.6 % of patients. Median progression-free survival was not achieved with a median follow-up of 26 months. The use of Dara-Pd allowed to achieve an objective response in 70 % of patients. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 17 months. An objective response during Dara-Kd therapy was obtained in 20 % of patients, the median follow-up was 18 months.

Ten (47.6 %) patients out of 21 who received daratumumab monotherapy in the 2nd therapy line achieved an objective response. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 13 months. Of the 28 patients who received daratumumab in the 3rd therapy line, an objective response was achieved in 10 (35.7 %); the median follow-up was 17 months. Patients who received daratumumab in the 4th therapy line achieved an objective response in 66.7 % of cases. The median progression-free survival was 18 months, the median overall survival was not achieved, and the median follow-up was 21 months. In patients who received daratumumab in the 5th or more therapy lines, an objective response was achieved in 40.0 % of cases. The median progression-free survival was not achieved, the median follow-up was 21 months.

Conclusion. The use of daratumumab in combination with other antitumor drugs and as monotherapy is one of the optimal treatment options for patients who have received two or more therapy lines.

Keywords: multiple myeloma, daratumumab, monoclonal antibody, refractoriness, chemotherapy

For citation: Belousov K.A., Mitina T.A., Trifonova E.V. et al. Efficacy of daratumumab as monotherapy or in combination with antitumor drugs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma depending on the previous chemotherapy lines number. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):14–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-14-23>

Введение

Для оптимизации результатов лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) существует единый алгоритм, достаточно четко охарактеризованный как в российских, так и в зарубежных клинических рекомендациях. В качестве индукционной терапии используются триплеты на основе бортезомиба, леналидомида или их комбинации. Результаты проведенных нами ранее исследований подтвердили высокую эффективность этих триплетов. Показано, что данные программы позволяют добиться противоопухолевого ответа у 78,9 % пациентов при схеме RVP и у 68,9 % при схеме VMP. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 70,6 и 60,3 % соответственно [1]. Устоявшимся стандартом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ моложе 65–70 лет без значимых коморбидностей является проведение высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2].

К сожалению, несмотря на высокую эффективность противоопухолевых программ лечения на основе ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов, в процессе терапии почти у всех пациентов развивается резистентность к данным препаратам, требующая перевода на другие схемы лечения. К таким

пациентам применим термин «двойная рефрактерность». Прогноз этой категории больных неблагоприятный. При стандартных протоколах терапии медиана бессобытийной выживаемости таких больных не превышает 5 мес, а ОВ – 9–11 мес [3, 4].

В настоящее время появились терапевтические опции преодоления двойной рефрактерности. Применяются ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты новых генераций [5]. С относительно недавнего времени в терапии ММ началось активное использование моноклональных антител. Первым препаратом этой группы стал даратумумаб, представляющий собой человеческое моноклональное антитело IgG1κ, нацеленное на мембранный белок CD38. В серии исследований *in vitro* установлено, что даратумумаб связывается с белком CD38 и вызывает гибель миеломных клеток за счет реализации целого ряда иммунологических реакций, включая комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз [5]. В клинических исследованиях убедительно показано, что добавление даратумумаба к схемам лечения, основанным на ингибиторах протеасом и иммуномодулирующих препаратах, привело к улучшению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП)

и ОВ пациентов с рефрактерной/рецидивной ММ (р/р ММ) [6–8].

Так, в исследовании III фазы APOLLO подтверждена эффективность подкожной формы даратумумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Dara-Pd) по сравнению с программой помалидомид/дексаметазон (Pd). В исследовании приняли участие 304 пациента. В группе Dara-Pd даратумумаб вводили подкожно еженедельно в течение первых 2 циклов, далее каждые 2 нед с 3-го по 6-й цикл и затем каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. По результатам исследования при медиане наблюдения 16,9 мес в группе Dara-Pd наблюдались лучшие показатели ВБП по сравнению с группой Pd: 12,4 мес против 6,9 мес соответственно. При подкожном способе введения даратумумаба частота инфузионных реакций I–II степеней была минимальной — они наблюдались у 6 % пациентов. Триплет оказался высокоэффективен у пациентов с предшествующими 2–3 линиями терапии, а также при лечении пациентов с высоким цитогенетическим риском [7].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CASTOR изучена эффективность даратумумаба в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd) по сравнению с только бортезомибом и дексаметазоном (Vd) у больных с рецидивом ММ, получивших 1–3 линии предшествующей терапии. При медиане наблюдения 72,6 мес медиана ОВ составила 49,6 мес при применении схемы D-Vd против 38,5 мес при терапии Vd. Наиболее частыми нежелательными явлениями (>10 %) III–IV степеней тяжести при лечении D-Vd по сравнению с Vd были тромбоцитопения (46,1 % против 32,9 %), анемия (16,0 % против 16,0 %), нейтропения (13,6 % против 4,6 %), лимфопения (10,3 % против 2,5 %) и пневмония (10,7 % против 10,1 %) [6].

Накоплены отдельные данные по применению даратумумаба в режиме монотерапии. Наибольшее значение имеют объединенные данные исследований GEN501 (I–II фазы) и SIRIUS (II фаза), включивших 148 пациентов с р/р ММ, получивших 2 и более линий химиотерапии (медиана — 5), с резистентностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам (87 %) [9, 10]. Даратумумаб вводился по стандартной схеме — внутривенно в дозе 16 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 нед, 2 раза в месяц в течение 16 нед и затем 1 раз в месяц до прогрессирования заболевания или непереносимости. На основании анализа результатов этих исследований выявлено, что объективный противоопухолевый ответ достигнут у 30,4 % пациентов, при этом очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и более глубокий — у 14 %, полный ответ (ПО) — у 5 %. Медиана ОВ составила 20,5 мес, 3-летняя ОВ — 36,5 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были анемия и тромбоцитопения.

По данным исследования раннего доступа к препарату в Турции, применение даратумумаба у 42 пациентов с ММ с двойной рефрактерностью в режиме мо-

нотерапии позволило добиться объективного ответа (ОО) в 45,2 % случаев. Медиана ОВ не достигнута, а показатели ОВ за 12 и 18 мес составили 64,3 и 59,5 % соответственно. Продолжительность противоопухолевого ответа была ограниченной: медиана ВБП — 5,5 мес [11].

Опыт применения даратумумаба в монорежиме изложен также в отечественных публикациях. Коллеги из Новосибирска представили опыт терапии даратумумабом 32 пациентов с р/р ММ. Из них 34,4 % ранее была проведена ауто-ТГСК, у 56,3 % имелись мягкотканые плазмоцитомы. Частота ОО составила 67,7 %, медиана ВБП — 19,1 мес, медиана ОВ не достигнута. При этом терапия характеризовалась относительно хорошей переносимостью и не требовала отмены в результате нежелательных явлений [12]. В исследовании, представленном коллегами из Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (г. Санкт-Петербург), принимали участие 10 пациентов с р/р ММ. Общий ответ на монотерапию даратумумабом составил 50 %, медиана ВБП — 17,8 мес, медиана ОВ не достигнута. Отмечен благоприятный профиль безопасности даратумумаба [13]. В работе, подготовленной гематологами Ленинградской областной клинической больницы, монотерапию даратумумабом получили 53 пациента с р/р ММ. В представленной когорте 95 % пациентов имели рефрактерность к леналидомиду, 100 % — к бортезомибу. При медиане наблюдения 26 мес частота ОО составила 38 %, показатели 2-летней ВБП и ОВ — 7,9 и 42,2 % соответственно [14]. Таким образом, поскольку применение даратумумаба широко вошло во все стандарты терапии р/р ММ, изучение его эффективности у данной категории пациентов в условиях реальной клинической практики, несомненно, актуально.

Цель исследования — оценка эффективности даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами у пациентов с р/р ММ в зависимости от числа предшествующих линий терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 97 пациентов (42 мужчины и 55 женщин) в возрасте 33–79 лет (медиана — 63 года) с р/р ММ, получавших лечение в отделении клинической гематологии и иммунотерапии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского в период с января 2019 г. по март 2024 г. Всем пациентам проводили либо проводят противоопухолевые схемы, включающие даратумумаб. Диагноз ММ, статус заболевания и оценку противоопухолевого ответа определяли согласно критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы — 2014 [15].

Результаты

Распределение пациентов с р/р ММ в зависимости от программ лечения, включавших даратумумаб, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика 97 пациентов, получавших даратумумабсодержащие программы лечения
Table 1. Characteristics of 97 patients receiving daratumumab-containing regimens

Схема терапии Treatment regimen	Монотерапия даратумумабом Daratumumab monotherapy	Dara-Rd	Dara-Pd	Dara-Kd
Число пациентов Number of patients	71	11	10	5
Пол, <i>n</i> : Gender, <i>n</i> :				
мужской male	33	3	4	2
женский female	38	8	6	3
Статус на момент начала терапии даратумумабсодержащими схемами, <i>n</i> (%): Status at initiation of daratumumab-containing regimens, <i>n</i> (%):				
частичный ответ partial response	2 (2,8)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
стабилизация stabilization	9 (12,6)	6 (54,5)	2 (20,0)	3 (60,0)
рецидив relapse	11 (15,4)	0	0	0
прогрессирование progression	49 (69,0)	3 (27,3)	7 (70,0)	2 (40,0)
Цитогенетическое исследование, <i>n</i> (%): Cytogenetics, <i>n</i> (%):				
стандартный цитогенетический риск standard cytogenetic risk	13 (18,3)	2 (18,2)	2 (20,0)	
высокий цитогенетический риск high cytogenetic risk	11 (15,4)	1 (9,1)	2 (20,0)	0
	2 (2,8)	1 (9,1)	0	
Плазмочитомы, <i>n</i> (%) Plasmacytomas, <i>n</i> (%)	7 (9,9)	—	2 (20,0)	1 (20,0)
Препараты и терапевтические опции, реализованные в предшествующих линиях Drugs and therapeutic options received in previous lines				
Ауто-ТГСК, <i>n</i> (%) Auto-HSCT, <i>n</i> (%)	4 (5,6)	3 (27,3)	5 (50,0)	2 (40,0)
Бортезомиб, <i>n</i> (%) Bortezomib, <i>n</i> (%)	68 (95,7)	11 (100)	10 (100)	5 (100)
Леналидомид, <i>n</i> (%) Lenalidomide, <i>n</i> (%)	60 (84,5)	10 (91)	9 (90)	5 (100)
Анти-CD38 моноклональное антитело, <i>n</i> (%) Anti-CD38 monoclonal antibody, <i>n</i> (%)	0	0	0	0
Пациенты с двойной рефрактерностью, <i>n</i> (%) Double refractory patients, <i>n</i> (%)	60 (84,5)	9 (82)	9 (90)	5 (100)

Примечание. Dara-Rd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Dara-Pd — даратумумаб + помалидомид + дексаметазон; Dara-Kd — даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Dara-Rd — daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Dara-Pd — daratumumab + pomalidomide + dexamethasone; Dara-Kd — daratumumab + carfilzomib + dexamethasone; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Даратумумаб назначался всем пациентам в дозе 16 мг/кг, вводился внутривенно после разведения 0,9 % раствором хлорида натрия еженедельно с 1-й по 8-ю неделю, 1 раз в 2 нед с 9-й по 24-ю неделю (16 нед), начиная с 25-й недели — 1 раз в месяц до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В качестве премедикации применялись глюкокортикостероиды и гипосенсибилизирующие препараты.

Даратумумаб в режиме монотерапии получал 71 пациент (33 мужчины, 38 женщин). Данный режим терапии был выбран в связи со многими причинами, среди которых не последнее место имели фармако-экономические обстоятельства. На момент начала терапии даратумумабом большинство пациентов находились в стадии прогрессирования — 49 (69,0 %), рецидива ММ — 11 (15,4 %) или стабилизации — 9 (12,6 %).

Два (2,8 %) пациента формально имели статус частичной ремиссии. Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 13 (18,3 %) пациентам, из них 2 (2,8 %) относились к группе высокого цитогенетического риска. У 7 (9,9 %) пациентов имелись плазмцитомы. Ауто-ТГСК проведена ранее 4 (5,6 %) пациентам.

Схему Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) в нашем исследовании получали 11 пациентов (3 мужчины, 8 женщин). У 6 (54,5 %) пациентов на момент начала применения схемы Dara-Rd зафиксирована стабилизация опухолевого процесса; в стадии прогрессирования находились 3 (27,3 %) пациента; у 2 (18,2 %) сохранялся частичный ответ (ЧО). Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 2 (18,2 %) пациентам, из которых по 1 были отнесены к группам стандартного и высокого риска. Трем (27,3 %) больным ранее была проведена ауто-ТГСК.

Протокол Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон) реализован у 10 пациентов (4 мужчины, 6 женщин). У 7 (70,0 %) пациентов на момент инициации схемы Dara-Pd имелось прогрессирование, стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 2 (20,0 %) пациентов, ЧО к началу лечения

даратумумабсодержащей схемой имел 1 (10 %) пациент. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлен стандартный риск у 2 (20,0 %) пациентов. Пяти (50,0 %) пациентам ранее была проведена ауто-ТГСК. Костные плазмцитомы имели место у 2 (20,0 %) человек.

Пяти пациентам (2 мужчины, 3 женщины) проводилась терапия по протоколу Dara-Kd (даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон). Три (60,0 %) пациента на момент начала терапии триплетом находились в состоянии стабилизации опухолевого процесса, у 2 (40,0 %) зафиксировано прогрессирование заболевания. Цитогенетическое исследование костного мозга пациентам в этой группе не проводилось. Двум (40,0 %) пациентам ранее была выполнена ауто-ТГСК. У 1 (20,0 %) пациентки в рецидиве выявлены многочисленные костные плазмцитомы с мягкотканым компонентом (позвоночник, лопатки, ребра).

Результаты терапии пациентов с р/р ММ, получавших лечение даратумумабом в монорежиме и его комбинации, приведены в табл. 2.

Медиана времени наблюдения составила 16 мес при применении даратумумаба в монорежиме у 71 пациента с р/р ММ. Медиана ВБП не достигнута.

Таблица 2. Эффективность даратумумаба, применяемого в различных режимах у пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой

Table 2. Efficacy of daratumumab administered in different regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Схема терапии Treatment regimen	Монотерапия даратумумабом Daratumumab monotherapy	Dara-Rd	Dara-Pd	Dara-Kd
Число пациентов Number of patients	71	11	10	5
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	—
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	16	26	17	18
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	4 (5,6)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
Очень хороший частичный ответ, n (%) Very good partial response, n (%)	11 (15,5)	2 (18,2)	5 (50,0)	1 (20,0)
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	17 (23,9)	2 (18,2)	1 (10,0)	0
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), n (%) Objective response (complete + very good partial + partial), n (%)	32 (45,0)	6 (54,6)	7 (70,0)	1 (20,0)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	20 (28,1)	2 (18,2)	2 (20,0)	2 (40,0)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	19 (26,7)	3 (27,2)	1 (10,0)	2 (40,0)

Примечание. Dara-Rd — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; Dara-Pd — даратумумаб + помалидомид + дексаметазон; Dara-Kd — даратумумаб + карфилзомиб + дексаметазон.

Note. Dara-Rd — daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; Dara-Pd — daratumumab + pomalidomide + dexamethasone; Dara-Kd — daratumumab + carfilzomib + dexamethasone.

ПО достигнут у 4 (5,6 %) пациентов; ОХЧО удалось достичь у 11 (15,5 %), ЧО — у 17 (23,9 %). Таким образом, ОО подтвержден у 32 (45 %) пациентов. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 20 (28,1 %) пациентов.

Двухлетняя ОВ пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии, составила 71,7 %; 2-летняя ВБП — 59,5 % (рис. 1). Медианы выживаемости при текущем сроке наблюдения не достигнуты.

Применение схемы Dara-Rd, включавшей, помимо моноклональных антител, иммуномодулятор леналидомид, позволило добиться ОО у 6 (54,6 %) из 11 пациентов, включая 36,4 % ОХЧО и более глубоких ответов. Медиана ВБП не достигнута при медиане времени наблюдения 26 мес. Стабилизация зафиксирована в 2 (18,2 %) случаях.

В результате реализации программы Dara-Pd частота ОО составила 70 %. ПО получен у 1 (10 %) пациента, ОХЧО — у 5 (50,0 %), ЧО — у 1 (10,0 %). Стабилизация подтверждена в 2 (20,0 %) случаях.

Из 5 пациентов, которым проводилась терапия по схеме Dara-Kd, противоопухолевый ответ получен лишь у 1 (20,0 %). Еще у 2 (40,0 %) пациентов отмечена стабилизация заболевания. У 2 (40,0 %) пациентов быстро наступило прогрессирование, что привело к смене схемы лечения. Ввиду малой выборки пациентов объективно данную группу оценить сложно.

В силу ограниченного числа наблюдений мы объединили данные о выживаемости пациентов при программах Dara-Rd, Dara-Pd и Dara-Kd. Показатель 2-летней ВБП этой группы пациентов составил 85,7 %, 2-летней ОВ — 86,0 % (рис. 2).

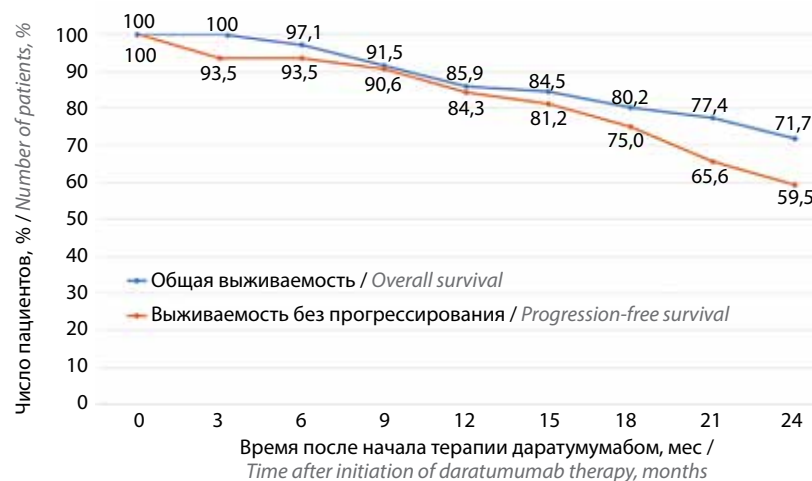


Рис. 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой на фоне терапии даратумумабом в монорежиме

Fig. 1. Overall and progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab monotherapy



Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой при терапии даратумумабсодержащими триплетами (Dara-Rd, Dara-Pd и Dara-Kd)

Fig. 2. Overall and progression-free survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab-containing triplets (Dara-Rd, Dara-Pd, and Dara-Kd)

Таблица 3. Эффективность даратумумаба, применяемого в монорежиме у 71 пациента с рефрактерной/рецидивной множественной миеломой, в зависимости от числа линий предшествующей терапии

Table 3. Efficacy of Daratumumab used as monotherapy in 71 patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to previous therapy lines number

Параметр Parameter	Значение в зависимости от числа линий ранее проведенной терапии Value according to the number of previous therapy lines			
	2	3	4	≥5
Число пациентов Number of patients	21	28	12	10
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	1 (4,7)	2 (7,1)	1 (8,3)	—
Очень хороший частичный ответ, n (%) Very good partial response, n (%)	3 (14,2)	5 (17,8)	1 (8,3)	2 (20,0)
Полный + очень хороший частичный ответ, n (%) Complete + very good partial response, n (%)	4 (18,9)	7 (24,9)	2 (16,6)	2 (20,0)
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	6 (28,5)	3 (10,7)	6 (50,0)	2 (20,0)
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), n (%) Objective response (complete + very good partial + partial), n (%)	10 (47,6)	10 (35,7)	8 (66,7)	4 (40,0)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	8 (39,0)	9 (32,1)	2 (16,6)	1 (10,0)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	3 (14,2)	9 (32,1)	2 (16,6)	5 (50,0)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	18	Не достигнута Not achieved
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	13	17	21	21

При анализе безопасности применяемого даратумумаба подтвержден его благоприятный профиль токсичности. На фоне терапии даратумумабом пациентов с р/р ММ инфузионные реакции I–II степеней наблюдались в 9 (9,2 %) случаях. Они возникали при 1-м введении препарата, проявлялись заложенностью носа, ознобом, першением в горле, кашлем. После купирования реакции терапия даратумумабом возобновлялась. Адекватная премедикация и медленная инфузия даратумумаба позволяли избегать инфузионных реакций в дальнейшем. За время лечения даратумумабом в монорежиме отмечено сравнительно мало явлений токсичности: 12 (16,9 %) случаев пневмонии, 1 (1,4 %) случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Также имели место анемия II степени — у 14 (19,7 %) пациентов, нейтропения III–IV степеней — у 6 (8,3 %).

На следующем этапе исследования мы изучили эффективность монотерапии даратумумабом при более раннем и более позднем его назначении в зависимости от числа предшествующих линий терапии (табл. 3).

Из 21 пациента, получавшего даратумумаб во 2-й линии терапии, ПО достигнут у 1 (4,7 %). ОХЧО

удалось достичь у 3 (14,2 %) больных. Во 2-й линии отмечено наибольшее число ЧО — 28,5 %. Таким образом, ОО зафиксирован у 10 (47,6 %) пациентов. У 8 (39 %) пациентов отмечалась стабилизация. Медиана ВБП в этой когорте не достигнута при медиане времени наблюдения 13 мес.

Среди пациентов, получавших даратумумаб в 3-й линии, ПО достигнут у 2 (7,1 %). Частота достижения ОХЧО была несколько выше в сравнении с пациентами, получавшими даратумумаб во 2-й линии, — 5 (17,8 %) случаев. ЧО зарегистрирован у 3 (10,7 %) пациентов. На основании полученных результатов ОО достигнут у меньшего числа пациентов — 35,7 % по сравнению с 47,6 % пациентов, получавших даратумумаб во 2-й линии терапии. Стабилизация процесса зафиксирована в 9 (32,1 %) случаях. Пациентов с прогрессированием на 3-й линии терапии стало больше — 32,1 % по сравнению с 14,2 % на 2-й линии. Медиана ВБП не достигнута при сроке наблюдения 17 мес.

Интересный факт отмечен при анализе результатов лечения пациентов, получавших даратумумаб в 4-й линии терапии. Число пациентов, достигших ПО и ОХЧО,

Таблица 4. Эффективность монотерапии даратумумабом 49 пациентов, инициированной при прогрессировании на последней линии или в рецидиве множественной миеломы

Table 4. Efficacy of daratumumab monotherapy initiated at last-line progression or relapse of multiple myeloma

Параметр Parameter	Прогрессирование Progression	Рецидив Relapse
Число пациентов Number of patients	49	11
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved
Медиана времени наблюдения, мес Median follow-up, months	16	24
Полный ответ, <i>n</i> (%) Complete response, <i>n</i> (%)	2 (4,0)	1 (9)
Очень хороший частичный ответ, <i>n</i> (%) Very good partial response, <i>n</i> (%)	8 (16,3)	1 (9)
Частичный ответ, <i>n</i> (%) Partial response, <i>n</i> (%)	12 (24,4)	3 (27,2)
Объективный ответ (полный + очень хороший частичный + частичный), <i>n</i> (%) Objective response (complete + very good partial + partial), <i>n</i> (%)	22 (44,9)	5 (45,4)

было равным — по 1 (8,3 %). В то же время пациентов с ЧО было 6 (50,0 %). В общей сложности ОО был подтвержден у 8 (66,7 %) больных. Медиана ВБП в данной группе составила 18 мес при медианном сроке наблюдения 21 мес.

Среди 10 пациентов, которые получали даратумумаб в 5-й и более поздних линиях, ЧО и ОХЧО достигли по 2 (20,0 %). У 1 пациента на фоне лечения выявлена стабилизация. Еще у 5 пациентов отмечено прогрессирование в ранние сроки лечения даратумумабом. В данной группе медиана ВБП также не достигнута.

Статистически значимых различий (U-критерий Фишера) по частоте достижения ОО между подгруппами пациентов, получивших исходно разное число линий терапии, не отмечено.

Далее мы оценили эффективность монотерапии даратумумабом у пациентов, которые находились в стадии прогрессирования либо рецидива после предыдущих курсов химиотерапии (табл. 4).

Две категории пациентов с р/р ММ фактически не различались по частоте и глубине полученного ответа. Частота ОО в подгруппе пациентов с прогрессированием при предшествующей терапии составила 44,9 % против 45,4 % для пациентов с условно чувствительным рецидивом ММ ($p > 0,05$). Приведенные результаты в целом были сопоставимы с таковыми по всей когорте, что позволяет сделать вывод об отсутствии критического влияния статуса заболевания при инициации терапии даратумумабом.

Заключение

Исследование выполнено на модели реальной клинической практики, включавшей организационные

принципы практического здравоохранения, в том числе неселективное включение пациентов в исследование, различающихся по возрасту, осложнениям, имеющих серьезную сопутствующую патологию. Полученные результаты дают более точную оценку эффективности применяемых режимов на основе даратумумаба; они близки к результатам, достигнутым в проспективных исследованиях по изучению эффективности применения даратумумаба как в монорежиме, так и в комбинациях.

В проведенном исследовании наибольшее число больных р/р ММ получали монотерапию даратумумабом ($n = 71$). ОО достигли 45,0 %. Двухлетняя ОВ составила 71,8 %, 2-летняя ВБП — 59,3 %. С учетом наличия двойной рефрактерности у этих пациентов полученные нами показатели можно считать вполне удовлетворительными. При сопоставлении результатов с данными других исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, можно сделать вывод о сходной картине относительно частоты достижений противоопухолевого ответа. Различия результатов проспективных многоцентровых клинических исследований и данных, полученных из реальной клинической практики, по всей видимости, связаны с включением в первые селективных групп тщательно отобранных пациентов [9–14].

По результатам нашего исследования выявлено, что вероятность достижения ПО существует лишь при относительно раннем назначении даратумумаба в монорежиме (2–4 линии предшествующей терапии) и невозможна при позднем назначении (≥ 5 линий). В то же время частота ОО была примерно одинакова вне зависимости от объема предшествующего лечения.

В обсуждаемой когорте 49 пациентов начинали получать даратумумаб непосредственно на этапе прогрессирования на последней линии терапии, тогда как 11 человек — в рецидиве ММ, когда можно считать, что больные сохраняют относительную чувствительность к лечению. По результатам проведенного лечения мы установили, что эффективность применения даратумумаба в обоих случаях примерно одинакова. Можно сделать вывод, что статус заболевания не так сильно влияет на эффективность последующей терапии, если пациенты ранее не получали анти-CD38 моноклональные антитела.

В связи с тем что подходы к терапии ММ становятся более целенаправленными, применение даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими препаратами является одним из оптимальных вариантов лечения пациентов с двойной рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам, получивших 2 и более линий химиотерапии. На основании полученных данных по применению даратумумаба в монорежиме и комбинациях с другими противоопухолевыми агентами можно сделать выводы, подтверждающие его эффективность и безопасность.

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

1. Белоусов К.А. Оценка эффективности противоопухолевой терапии при множественной миеломе с учетом иммунофенотипических характеристик миеломных клеток периферической крови и костного мозга. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. С. 9–10. Belousov K.A. Evaluation of the effectiveness of antitumor therapy in multiple myeloma taking into account the immunophenotypic characteristics of myeloma cells in peripheral blood and bone marrow. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2021. Pp. 9–10. (In Russ.).
2. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (дата обращения: 17.02.2025) Multiple myeloma. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (accessed 17.02.2025) (In Russ.).
3. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57. DOI: 10.1038/leu.2011.196
4. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist* 2016;21(11):1355–61. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0104
5. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40 Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
6. Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1600–9. DOI: 10.1200/JCO.21.02734
7. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
8. Van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma back to the future. *Blood* 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944
9. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
10. Usmani S.Z., Nahi H., Plesner T. et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e447–55. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8
11. Beksac M., Aydin Y., Goker H. et al. Early access program results from Turkey and a literature review on daratumumab monotherapy among heavily pretreated patients with relapsed/refractory myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(8):e474–84. DOI: 10.1016/j.clml.2020.02.017
12. Скворцова Н.В., Воронцова Е.В., Нечунаева И.Н. и др. Эффективность терапии даратумумабом в реальной клинической практике у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2023;7(2):90–113. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113 Skvortsova N.V., Vorontsova E.V., Nechunaeva I.N. et al. Effectiveness of daratumumab therapy in real-life clinical practice in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2023;7(2):90–113. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-90-113
13. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю. и др. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы. *Клиническая онкогематология* 2020;13(1):25–32. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32 Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu. et al. Clinical efficacy of daratumumab in monotherapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2020;13(1):25–32. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32
14. Ульянова М.А., Воробьев В.И., Быченкова Л.А., Семочкин С.В. Анти-CD38-антитела в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы: реальная клиническая практика и результаты клинических исследований. *Клиническая онкогематология* 2025;18(2):145–52. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152 Ulyanova M.A., Vorobyev V.I., Bychenkova L.A., Semochkin S.V. Anti-CD38 antibodies in monotherapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: real-world clinical practice and results of clinical trials. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2025;18(2):145–52. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-145-152
15. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

Вклад авторов

К.А. Белоусов, Е.В. Трифонова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;

Ю.Б. Черных, С.Г. Захаров, Е.В. Катаева, Л.Л. Высоцкая, З.М. Харасова, Р.В. Варданын, О.П. Мадзяра, А.А. Ворошкевич: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

K.A. Belousov, E.V. Trifonova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

T.A. Mitina: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval;

Yu.B. Chernykh, S.G. Zakharov, E.V. Kataeva, L.L. Vysotskaya, Z.M. Kharasova, R.V. Vardanyan, O.P. Madzyara, A.A. Voroshkevich: data collection and processing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Белоусов / K.A. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Е.В. Трифонова / E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0001-8132-3378>

Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Е.В. Катаева / E.V. Kataeva: <https://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

З.М. Харасова / Z.M. Kharasova: <https://orcid.org/0009-0005-5304-874X>

Р.В. Варданын / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>

О.П. Мадзяра / O.P. Madzyara: <https://orcid.org/0009-0007-6243-1884>

А.А. Ворошкевич / A.A. Voroshkevich: <https://orcid.org/0009-0003-7217-7657>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute.

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

Агрегированный опыт применения мосунетузумаба для терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в России: опыт 4 центров

Л.С. Бутаев¹, М.А. Санникова¹, Я.В. Крылова^{2,3}, С.В. Власова⁴, Ф.Э. Бабаева⁵, К.А. Сычевская¹, В.А. Жеребцова¹, Е.С. Урнова¹, М.П. Булусов¹, С.К. Кравченко^{5,6}, Ю.А. Кручинкина¹, В.А. Лапин⁴, А.Д. Кулагин^{2,3}, Н.Б. Михайлова^{2,3}, В.В. Птушкин¹

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;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

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;

⁴ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»; Россия, 150062 Ярославль, ул. Яковлевская, 7;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Лев Сергеевич Бутаев lev.butaev@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность монотерапии мосунетузумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В оценку результатов исследования включены клинические данные 17 пациентов с фолликулярной лимфомой (7 женщин и 10 мужчин), которые в период с 9 ноября 2021 г. по 3 апреля 2025 г. получали монотерапию мосунетузумабом в 4 центрах России: ММНКЦ им. С.П. Боткина ($n = 11$), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$), Ярославской областной клинической больницы ($n = 1$) и НМИЦ гематологии ($n = 1$). У большинства пациентов ($n = 15$ (88,2 %)) установлен цитологический тип фолликулярной лимфомы 1–3А. Медиана возраста пациентов составила 43 (22–61) года. У всех 17 пациентов на момент установления диагноза отмечена распространенная стадия заболевания (III–IV) согласно классификации Ann Arbor. Первичная конечная точка – частота (процентная доля пациентов) полного ответа за весь период терапии. Критерии эффективности: частота общего ответа (полный и частичный ответ) за весь период терапии, общая и беспрогрессивная выживаемость, а также оценка безопасности.

Результаты. Частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$). Полный ответ достигнут у 10 (58,8 %) пациентов. Стабилизация заболевания выявлена у 3 (17,6 %) больных, прогрессирование – у 1 (5,8 %). Медиана числа курсов мосунетузумаба составила 6 (2–17). При медиане наблюдения 31 (1–43) мес медианы беспрогрессивной и общей выживаемости не достигнуты. На 42-м месяце беспрогрессивная и общая выживаемость составили 67 и 81 % соответственно. Большинство нежелательных явлений были легкой степени (I–II). Наиболее частые нежелательные явления – гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Нежелательные явления III–IV степеней также включали анемию ($n = 2$ (11,7 %)), тромбоцитопению ($n = 3$ (17,6 %)) и нейтропению ($n = 8$ (47,0 %)). Трансфузия компонентов крови потребовалась 3 (17,6 %) пациентам. Эпизод фебрильной нейтропении зафиксирован в 1 (5,8 %) случае.

Заключение. Применение мосунетузумаба в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность и управляемый профиль токсичности, сопоставимые с опубликованными данными. Полученные результаты позволяют рассматривать использование мосунетузумаба как альтернативный режим терапии пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением фолликулярной лимфомы.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, биспецифическое антитело, мосунетузумаб

Для цитирования: Бутаев Л.С., Санникова М.А., Крылова Я.В. и др. Агрегированный опыт применения мосунетузумаба для терапии рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы в России: опыт 4 центров. Онкогематология 2025;20(4):24–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-24-31>

Aggregated experience with the use of mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma in Russia: four centers experience

L.S. Butaev¹, M.A. Sannikova¹, Ya.V. Krylova^{2,3}, S.V. Vlasova⁴, F.E. Babaeva⁵, K.A. Sychevskaya¹, V.A. Zherebtsova¹, E.S. Urnova¹, M.P. Bulusov¹, S.K. Kravchenko^{5,6}, Yu.A. Kruchinkina¹, V.A. Lapin⁴, A.D. Kulagin^{2,3}, N.B. Mikhaylova^{2,3}, V.V. Ptushkin¹

¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, 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;

⁴Regional Clinical Hospital; 7 Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia;

⁵National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Lev Sergeevich Butaev lev.butaev@mail.ru

Aim. To evaluate the efficacy and safety of mosunetuzumab monotherapy in real clinical practice.

Materials and methods. The evaluation of the study results included clinical data from 17 patients with follicular lymphoma (7 women and 10 men) who received mosunetuzumab monotherapy in 4 centers of the Russian Federation from November 9, 2021 to April 3, 2025: Botkin Hospital (11 patients), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (4 patients), Yaroslavl Regional Clinical Hospital (1 patient), and the National Medical Research Center for Hematology (1 patient). In the evaluated sample, the majority of patients, 15 (88.2 %) people, had a histological variant of the disease: cytological type follicular lymphoma 1–3A. The median age was 43 (22–61) years. All 17 patients had advanced disease stage (III–IV) according to the Ann Arbor classification at the time of diagnosis. The primary endpoint was the frequency of complete response (percentage of patients) over the entire treatment period. Efficacy criteria: overall response rate (complete and partial response) over the entire treatment period, overall and progression-free survival, as well as safety assessment.

Results. The overall response rate was 76.4 % ($n = 13$). Complete response was achieved in 10 (58.8 %) patients. Disease stabilization was observed in 3 (17.6 %) patients, and disease progression was detected in 1 (5.8 %) patient. The median number of mosunetuzumab courses was 6 (2–17). With a median follow-up of 31 (1–43) months in the patient group, the median progression-free survival and overall survival were not achieved. At 42 months, progression-free and overall survival were 67 and 81 %, respectively. Most of the adverse events were mild (I–II). The most common adverse events were hematological complications: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. Grade III–IV adverse events also included anemia ($n = 2$ (11.7 %)), thrombocytopenia ($n = 3$ (17.6 %)), and neutropenia ($n = 8$ (47.0)). Transfusion of blood components was required in 3 (17.6 %) patients. In 1 (5.8 %) case, an episode of febrile neutropenia was noted.

Conclusion. The use of mosunetuzumab in real clinical practice has demonstrated high efficacy and a manageable toxicity profile comparable to published data. The results obtained allow us to consider the use of mosunetuzumab as an alternative treatment regimen for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma.

Keywords: follicular lymphoma, bispecific antibody, mosunetuzumab

For citation: Butaev L.S., Sannikova M.A., Krylova Ya.V. et al. Aggregated experience with the use of mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma in Russia: Four centers experience. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025;20(4):24–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-24-31>

Введение

Несмотря на значительный прогресс в терапии фолликулярной лимфомы (ФЛ), лечение рецидивов данного заболевания остается сложной задачей. Рецидивы, требующие системной терапии, развиваются почти у четверти (23 %) пациентов; при этом, по разным источникам, 9–17 % пациентов получают 3 и более линий противоопухолевой терапии. Каждая последующая линия терапии ФЛ характеризуется снижением эффективности и увеличением числа пациентов с рефрактерностью к стандартным иммунохимиотерапевтическим схемам, что приводит к меньшей продолжительности ремиссии [1–3].

Одними из перспективных и динамично развивающихся направлений в терапии пациентов с множественными рецидивами ФЛ являются подходы, направленные на активацию собственных Т-лимфоцитов пациента для распознавания и уничтожения опухолевых В-клеток. На данном принципе основано действие анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии и анти-CD20×CD3 биспецифических моноклональных антител (БсАТ), которые меняют исходы лечения больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами за счет достижения глубоких и длительных ремиссий у различных групп пациентов, включая группу высокого риска прогрессирования [4–8].

В отличие от CAR-T-клеточной терапии, биспецифические антитела — готовая к применению форма, которая в большинстве случаев может использоваться в амбулаторных условиях.

В последние годы роль БсАТ в лечении злокачественных новообразований лимфоидной ткани значительно возросла. Ведутся исследования, в которых изучается применение БсАТ в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами при рецидивах ФЛ и лечении на начальном этапе. В России 14 ноября 2023 г. зарегистрирован мосунетузумаб — первое биспецифическое антитело для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ФЛ, которые получили как минимум 2 линии предшествующей системной терапии [9].

Мосунетузумаб — гуманизированное анти-CD20×CD3 БсАТ на основе иммуноглобулина G1 с измененным Fc-фрагментом, которое не связывает комплемент или гамма-рецептор Fc. Мосунетузумаб имеет единственный сайт связывания с CD20, подобный ритуксимабу, и с CD3. Как и в случае с другими анти-CD20×CD3 БсАТ, 1-й курс терапии мосунетузумабом требует ступенчатого дозирования для снижения частоты развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), который характерен для данного класса препаратов [10]. В регистрационном исследовании II фазы GO29781 частота объективного ответа на монотерапию мосунетузумабом составила 80 %, полного ответа (ПО) — 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 49,1–70,2). На момент 4-летнего анализа данных медиана длительности ПО составила 51,8 мес (95 % ДИ 46,4 — не определен), а медиана длительности любого ответа (частичный или ПО) — 46,4 мес (95 % ДИ 18,7 — не определен); медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута. Препарат демонстрировал высокую эффективность в 3 и более линиях терапии ФЛ вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, таких как прогрессирование заболевания в течение 24 мес с момента начала терапии (POD24) и двойная рефрактерность (рефрактерность к анти-CD20 моноклональным антителам и алкилирующему агенту) [11].

В ретроспективном анализе мы объединили опыт использования мосунетузумаба в 4 клинических центрах России: ММНКЦ им. С.П. Боткина, ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, МНИЦ гематологии, а также Ярославской областной клинической больницы.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность монотерапии мосунетузумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В ретроспективный многоцентровый анализ включены пациенты с р/р ФЛ, которые получили монотерапию мосунетузумабом. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: возраст от 18 лет, гистологически подтвержденная ФЛ, рецидив заболевания или рефрактерность к 2 или более предыдущим

линиям лечения, включая терапию с использованием анти-CD20 моноклональных антител и алкилирующий препарат (вместе или отдельно). Анализ данных осуществляли на основании медицинской документации (истории болезни пациентов, медицинские заключения). Исследование одобрено локальным этическим комитетом всех клиник-участниц.

Терапию мосунетузумабом проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата. Оценку эффективности терапии проводили согласно критериям международной рабочей группы Lugano 2014 г. с использованием компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой. Частоту и кратность проведения контрольного обследования определял врач-исследователь. Токсичность оценивали в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0. Синдром высвобождения цитокинов оценивали по критериям Американского общества трансплантологии и клеточной терапии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 10.0 для Windows (GraphPad Software, США). Первичная конечная точка — частота (процентная доля пациентов) ПО за весь период терапии. Критерии эффективности: частота общего ответа (ПО и частичный ответ) за весь период терапии, а также ОВ, беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и оценка безопасности. Кривые ОВ и БПВ построены методом Каплана—Майера. ОВ определяли как время от начала лечения мосунетузумабом до смерти от любой причины. При отсутствии подтвержденных данных о смерти ОВ была цензурирована на дату последнего достоверного наблюдения пациента. БПВ определяли как время от начала лечения мосунетузумабом до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины в зависимости от того, что наступит раньше. При отсутствии подтвержденных данных о прогрессировании или смерти БПВ была цензурирована на дату последнего достоверного наблюдения пациента. Проверку статистической значимости (*p*) кривых выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Точный тест Фишера применяли для оценки различий между категориальными переменными. Для оценки различий между количественными переменными, не удовлетворяющими условиям параметрических критериев, использовали тест Манна—Уитни.

Результаты

В оценку результатов исследования включены клинические данные 17 пациентов с ФЛ (7 женщин и 10 мужчин), которые в период с 9 ноября 2021 г. по 3 апреля 2025 г. получали монотерапию мосунетузумабом, из 4 центров России: ММНКЦ им. С.П. Боткина

($n = 11$), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ($n = 4$), Ярославской областной клинической больницы ($n = 1$) и НМИЦ гематологии ($n = 1$).

У большинства пациентов ($n = 15$ (88,2 %)) установлен цитологический тип ФЛ 1–3А. Медиана возраста пациентов составила 43 (22–61) года. У всех 17 пациентов на момент установления диагноза отмечена распространенная стадия заболевания (III–IV) согласно классификации Ann Arbor. У 8 (47 %) пациентов исходно отмечены массивные очаги поражения – $>7,5$ см в диаметре, у 6 (35,2 %) – В-симптомы (ночная потливость, похудение, лихорадка). Экстрамедуллярное вовлечение отмечено у большинства пациентов ($n = 14$ (82,3 %)). У 15 (88,2 %) пациентов не отмечено сопутствующих заболеваний, соответствующих критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≥ 2 баллов: у 1 пациента в анамнезе – папиллярная карцинома щитовидной железы, состояние после гемитиреоидэктомии от 2005 г.; у 1 – эссенциальная тромбоцитемия от 2016 г.

Медиана числа предшествующих линий терапии – 4 (2–5): 2 линии в анамнезе получили 2 (11,7 %) пациента; 3 – 6 (35,2 %); 4 – 5 (29,4 %); 5 и более – 4 (23,5 %). В исследуемой группе не было пациентов, получивших аутологичную (ауто-ТГСК) или аллогенную (алло-ТГСК) трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также CAR-T-клеточную терапию. К началу терапии мосунетузумабом массивные очаги поражения констатированы у 4 (23,5 %) пациентов; В-симптомы (ночная потливость, похудение, лихорадка) – у 6 (35,2 %). Отягощенный соматический статус (≥ 2 баллов по шкале ECOG) отмечен у 2 (11,7 %) пациентов. Причины перехода на 2-ю линию терапии: частичный ответ/стабилизация – у 6 (35,2 %) пациентов; рецидив заболевания – у 5 (29,4 %); прогрессирование или рефрактерность – у 5 (29,4 %). Таким образом, в исследуемую группу включены пациенты с неблагоприятным прогнозом. POD24 отмечено у 14 (82,3 %) пациентов. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$). ПО констатирован у 10 (58,8 %) пациентов. Стабилизация заболевания как наилучший ответ на терапию зарегистрирована у 3 (17,6 %) пациентов, прогрессирование – у 1 (5,8 %). Медиана числа курсов терапии мосунетузумабом составила 6 (2–17). Общая характеристика ответов представлена в табл. 2.

Части пациентов после достижения ПО на фоне терапии мосунетузумабом в целях консолидации выполнена трансплантация стволовых кроветворных клеток: 4 (23,5 %) пациентам – ауто-ТГСК; 1 (5,8 %) – алло-ТГСК. Остальным 5 (29,4 %) пациентам, достигшим ПО на фоне терапии мосунетузумабом, после завершения лечения проводилось динамическое наблюдение без поддерживающего или иного этапа терапии. На момент сбора данных все 5 (29,4 %) пациентов живы, без клинических признаков рецидива или

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	7 (41,2) 10 (58,8)
Стадия заболевания по результатам первичной диагностики, n (%): Disease stage based on the primary diagnostics results, n (%): III IV	2 (11,8) 15 (88,2)
Цитологический тип заболевания, n (%): Cytological type, n (%): 1–3А 3В	15 (88,2) 2 (11,8)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	43 (22–61)
Медиана числа линий предшествующей терапии (диапазон) Median number of prior therapy lines (range)	4 (2–5)
Массивные очаги поражения к началу терапии, n (%) Massive lesions at the start of therapy, n (%)	4 (23,5)
В-симптомы к началу терапии мосунетузумабом, n (%) B-symptoms at the start of mosunetuzumab therapy, n (%)	6 (35,2)
Сумма баллов по шкале ECOG к началу терапии, n (%): ECOG score at the start of therapy, n (%): 0–1 2–3	15 (88,2) 2 (11,8)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

прогрессирования заболевания. Пациенты, достигшие стабилизации заболевания на фоне терапии мосунетузумабом, получили последующее лечение с консолидацией – ауто-ТГСК. Причины летальных исходов: прогрессирование заболевания – у 2 (11,7 %) пациентов, сепсис после ауто-ТГСК при ПО – у 1 (5,8 %).

При медиане наблюдения 31 (1–43) мес медианы БПВ и ОВ не достигнуты. На 42-м месяце БПВ и ОВ составили 67 и 81 % соответственно (рис. 1).

Анализ безопасности

Большинство нежелательных явлений (НЯ) были легкой (I–II) степени согласно критериям NCI CTCAE v.5.0. Наиболее частые НЯ – гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. НЯ III–IV степеней также включали анемию ($n = 2$ (11,7 %)), тромбоцитопению ($n = 3$ (17,6 %)), нейтропению

Таблица 2. Частота ответа за весь период терапии, n (%)

Table 2. Response rate over the entire treatment period, n (%)

Ответ на терапию Therapy response	Все пациенты (цитологический тип 1–3В) (n = 17) All patients (cytological type 1–3В) (n = 17)	Цитологический тип 1–3А (n = 15) Cytological type 1–3А (n = 15)
Общий ответ Overall response	13 (76)	13 (87)
Полная ремиссия Complete remission	10 (59)	10 (67)
Частичная ремиссия Partial remission	3 (18)	3 (20)
Стабилизация или прогрессирование Stabilization or progression	4 (24)	2 (13)

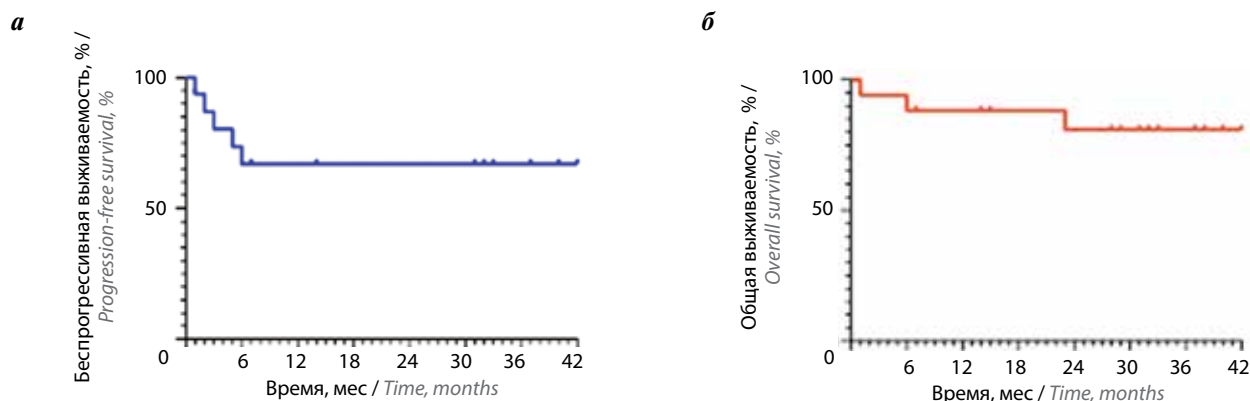


Рис. 1. Кривая безпрогрессивной (а) и общей (б) выживаемости в общей группе пациентов (n = 17; метод Каплана–Майера)

Fig. 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in the total group of patients (n = 17; Kaplan–Meyer method)

(n = 8 (47,0 %)). Трансфузия компонентов крови потребовалась 3 (17,6 %) пациентам. Эпизод фебрильной нейтропении зафиксирован в 1 (5,8 %) случае. На фоне терапии мосунетузумабом у 8 (47,0 %) пациентов диагностирована новая коронавирусная инфекция (COVID-19). У 3 (17,6 %) пациентов, достигших ПО, причиной остановки терапии послужила инфекция COVID-19, развившаяся на фоне лечения. После реконвалесценции от вирусной инфекции терапия мосунетузумабом не была возобновлена.

Синдром высвобождения цитокинов выявлен у 7 (41,1 %) пациентов. Все случаи СВЦ были легкой степени, для их купирования не применялся тоцилизумаб или его аналоги. Общая характеристика НЯ приведена в табл. 3.

Обсуждение

Пациенты с р/р течением ФЛ остаются вызовом для клиницистов. С каждым последующим рецидивом ФЛ происходит селекция пациентов с преобладанием прогностически неблагоприятной популяции, которую отличает высокая доля (до 77 %) больных с агрессивным течением с самого начала лечения и пациентов с двойной рефрактерностью к стандартным методам терапии анти-CD20 моноклональными антителами

и алкилирующими препаратами (бендамустин, циклофосфамид) (до 33–50 %). В данной группе пациентов ПО удается достичь менее чем в 20 % случаев, ремиссии непродолжительные (медиана БПВ около 10 мес), а около трети пациентов умирают в течение 2 лет после начала лечения. Для данной когорты больных необходимо использование более эффективных и менее токсичных методов лечения.

Анти-CD20×CD3 биспецифические моноклональные антитела — перспективное направление терапии рецидивов ФЛ. Одновременно связывая эпитопы CD20 на поверхности опухолевой клетки и CD3 на Т-лимфоците, они оказывают противоопухолевый эффект путем активации и направления Т-лимфоцитов на борьбу со злокачественными В-клетками.

В России для терапии рецидивов ФЛ зарегистрировано 1 анти-CD20×CD3 БсАТ — мосунетузумаб. В исследовании GO29781 монотерапия мосунетузумабом показала превосходные результаты в группе пациентов с р/р ФЛ. В исследовании участвовали пациенты с ФЛ, получившие как минимум 2 линии системной терапии, включая анти-CD20 моноклональные антитела и алкилирующий препарат. Медиана числа предшествующих линий лечения составила 3 (2–4). У 53 % пациентов на момент включения в исследование

Таблица 3. Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой, получивших монотерапию мосунетузумабом ($n = 17$), n (%)

Table 3. Adverse events in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma treated with mosunetuzumab monotherapy ($n = 17$), n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Все случаи All cases	III–IV степеней Grade III–IV
Гематологические осложнения Hematological complications		
Анемия Anemia	10 (58,8)	2 (11,7)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	9 (52,9)	3 (17,6)
Нейтропения Neutropenia	10 (58,8)	8 (47,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (5,8)	0
Негематологическая токсичность Non-hematological toxicity		
Повышение уровня аламинотрансферазы/аспартатаминотрансферазы Increased alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase levels	4 (23,5)	0
Повышение уровня билирубина Increased bilirubin levels	4 (23,5)	0
Головная боль Headache	2 (11,7)	0
Тошнота Nausea	2 (11,7)	0
Инфекционные осложнения Infectious complications		
Герпесвирусная инфекция Herpesvirus infection	2 (11,7)	
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 Novel coronavirus infection COVID-19	8 (47,0)	
Нежелательные явления, связанные с введением мосунетузумаба Adverse events associated with mosunetuzumab		
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	7 (41,1)	0
Синдром нейротоксичности Neurotoxicity syndrome	0	0

отмечена двойная рефрактерность, 52 % имели в анамнезе POD24, 79 % были рефрактерны к предшествующей терапии с использованием анти-CD20 моноклональных антител, а у 21 % отмечено прогрессирование

после ауто-ТГСК. В данной популяции предлеченных прогностически неблагоприятных пациентов частота объективного ответа на монотерапию мосунетузумабом составила 80 % (95 % ДИ 70,3–87,7), а частота ПО – 60 % (95 % ДИ 49,1–70,2). Характерной чертой полученных ответов была их длительность: медиана длительности ПО составила 51,8 мес, любого ответа – 46,4 мес. Наиболее частым НЯ, ассоциированным с терапией мосунетузумабом, был СВЦ (44 %): он отмечался в основном на первых циклах лечения и был преимущественно I–II степеней тяжести (42 %). Наиболее частые НЯ III–IV степеней: нейтропения (27 %), гипофосфатемия (17 %), гипергликемия (8 %) и анемия (8 %) [10]. Несмотря на впечатляющую эффективность мосунетузумаба в рамках клинических исследований, информация об эффективности препарата в рутинной практике ограничена.

По сравнению с исследованием GO29781 популяция пациентов, вошедших в настоящий анализ, была более предлеченной (медиана числа циклов предшествующей терапии – 4), имела более отягощенный анамнез (82,3 % пациентов с POD24) и соматический статус (11,7 % с суммой баллов по шкале ECOG ≥ 2). В исследуемой группе не было пациентов, получивших ауто- или алло-ТГСК.

Полученные нами результаты, свидетельствующие об эффективности монотерапии мосунетузумабом, сопоставимы с ранее опубликованными данными [12–14]. Так, частота общего ответа составила 76,4 % ($n = 13$), ПО – 58,8 %. Медианы БПВ и ОВ через 42 мес после начала терапии мосунетузумабом составили 67 и 81 % соответственно.

Профиль безопасности терапии мосунетузумабом также был сопоставим с ранее опубликованными данными. Наиболее частыми НЯ были гематологические осложнения: анемия, нейтропения и тромбоцитопения. СВЦ легкой степени тяжести выявлен у 41,1 % пациентов и не требовал применения тоцилизумаба.

Согласно данным литературы, лечение БсАТ сопряжено с риском развития инфекционных осложнений. В недавнем ретроспективном одноцентровом анализе с включением пациентов, получавших мосунетузумаб, показано, что наряду с бактериальными инфекциями во время лечения вирусные инфекции отмечены более чем в половине зарегистрированных случаев (54 % наблюдаемых случаев инфицирования) [15]. В другом исследовании подчеркивалось, что большинство инфекций не были связаны с нейтропенией и были более частыми в течение первых 4 циклов. В частности, 9 % пациентов нуждались в поддержке иммуноглобулином, а нормализация уровней иммуноглобулинов (увеличение количества В-клеток и иммуноглобулинов М на 50 %) у пациентов, достигших ПО, заняла почти 2 года [16].

В нашем ретроспективном исследовании частота инфекционных осложнений составила 59 % (10/17 пациентов). COVID-19 был наиболее часто встречаемым

инфекционным осложнением, что может объясняться периодом проведения лечения, приходившимся на пик пандемии.

Согласно полученным данным, у части пациентов после достижения ПО проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми кроветворными клетками: у 4 (23,5 %) пациентов выполнена ауто-ТГСК, у 1 (5,8 %) – алло-ТГСК. У остальных 5 (29,4 %) пациентов терапия мосунетузумабом была завершающим этапом лечения. Выполнение ауто-ТГСК может влиять на БПВ и ОВ. В соответствии с нашими наблюдениями у 1 из 4 пациентов, получивших ауто-ТГСК, зафиксирован летальный исход, обусловленный развитием сепсиса в период миелотоксического агранулоцитоза. Принимая во внимание проанализированные данные, однозначно оценить эффективность и необходимость консолидации в виде трансплантации стволовых

клеток не представляется возможным. Монотерапию мосунетузумабом следует рассматривать как самостоятельный вариант лечения, не требующий консолидирующего этапа.

Полученные данные подтверждают большую клиническую эффективность и хорошую переносимость монотерапии мосунетузумабом, сопоставимую с данными клинических исследований.

Заключение

Применение мосунетузумаба в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность и управляемый профиль токсичности, сопоставимые с опубликованными данными. Полученные результаты позволяют рассматривать использование мосунетузумаба как альтернативный режим терапии у пациентов с р/р ФЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chihara D., Yang S., Bains Chawla S. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with follicular lymphoma: a SEER-Medicare analysis. *Blood Neoplasia* 2025;2(2):100080. DOI: 10.1016/j.bneo.2025.100080
- Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. *Современная онкология* 2024;26(2):140–8. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798
- Poddubnaya I.V., Babicheva L.G. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2024;26(2):140–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798
- Cheah C.Y., Fowler N.H. Novel agents for relapsed and refractory follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(1):41–8. DOI: 10.1016/j.beha.2017.11.003
- Bishop M.R., Dickinson M., Purtil D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596
- Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel *versus* standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
- Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
- Westin J.R., Oluwole O.O., Kersten M.J. et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2023;389(2):148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
- Wang Q., Chen Y., Park J. et al. Design and production of bispecific antibodies. *Antibodies* 2019;8(3):43. DOI: 10.3390/antib8030043
- Государственный реестр лекарственных средств. Лансумио®. ЛП-№(003673)-(ПГ-РУ). Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85eaff2-f51f-468f-aff5-65a6dbbb102f (дата обращения: 30.08.2025)
- State Register of Medicines. Lansumio®. ЛП-№(003673)-(ПГ-РУ). Hoffmann-La Roche Ltd. (Switzerland). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85eaff2-f51f-468f-aff5-65a6dbbb102f (date accessed 30.08.2025) (In Russ.)
- Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M. et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1055–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
- Budde L.E., Assouline S., Sehn L.H. et al. Durable responses with mosunetuzumab in relapsed/refractory indolent and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: extended follow-up of a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2024;42(19):2250–6. DOI: 10.1200/JCO.23.02329
- Sehn L.H., Bartlett N.L., Matasar M.J. et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood* 2025;145(7):708–19. DOI: 10.1182/blood.2024025454
- Budde L.E., Assouline S., Sehn L.H. et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2022;40(5):481–91. DOI: 10.1200/JCO.21.00931
- Bartlett N.L., Assouline S., Giri P. et al. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(17):4926–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009260
- Shahid Z., Okwali M., Joseph A. et al. Infectious complications in patients with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) treated with the Anti-CD20×CD3 bispecific antibody (BsAb) mosunetuzumab. *Blood* 2023;142(Suppl 1):4403. DOI: 10.1182/blood-2023-187911
- Bisio M., Legato L., Fasano F. et al. Bispecific antibodies for lymphoid malignancy treatment. *Cancers* 2024;17(1):94. DOI: 10.3390/cancers17010094

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом:

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

М.А. Санникова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;

Я.В. Крылова, С.В. Власова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, В.А. Жеребцова, Е.С. Урнова, М.П. Булусов, С.К. Кравченко, Ю.А. Кручинкина, В.А. Лапин, А.Д. Кулагин, Н.Б. Михайлова, В.В. Птушкин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

All authors confirm their authorship according to the ICMJE international criteria. The largest contribution is distributed as follows:

L.S. Butaev: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.A. Sannikova: data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, final article approval;

Ya.V. Krylova, S.V. Vlasova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya, V.A. Zherebtsova, E.S. Urnova, M.P. Bulusov, S.K. Kravchenko, Yu.A. Kruchinkina, V.A. Lapin, A.D. Kulagin, N.B. Mikhaylova, V.V. Ptushkin: data collection and processing, providing research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.С. Бутаев / L.S. Butaev: <https://orcid.org/0000-0002-1060-3804>

М.А. Санникова / M.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0003-4363-8266>

Я.В. Крылова / Ya.V. Krylova: <https://orcid.org/0000-0001-7177-4706>

С.В. Власова / S.V. Vlasova: <https://orcid.org/0009-0004-7476-5169>

Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>

В.А. Жеребцова / V.A. Zherebtsova: <https://orcid.org/0000-0002-3052-269X>

М.П. Булусов / M.P. Bulusov: <https://orcid.org/0009-0002-4791-8436>

С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Ю.А. Кручинкина / Yu.A. Kruchinkina: <https://orcid.org/0009-0005-4350-9231>

В.А. Лапин / V.A. Lapin: <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

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. The 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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

Значение экспрессии CD20 у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в рамках протокола ОЛЛ-2016

О.А. Алешина, Е.С. Котова, И.В. Гальцева, Ю.А. Чабаяева, В.Н. Двирнык, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Ольга Александровна Алешина dr.gavrilina@mail.ru

Введение. Современные подходы к терапии *BCR::ABL1*-негативных В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ) направлены на включение в химиотерапевтические программы лечения таргетных препаратов в целях повышения эффективности 1-й линии терапии. Одним из первых таких лекарственных препаратов, который был применен и показал улучшение показателей долгосрочной выживаемости для В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, стал ритуксимаб. Включение этого препарата в схемы лечения *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ остается дискуссионным.

Цель исследования – определить прогностическую значимость экспрессии CD20 на опухолевых клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. В исследование включены 143 пациента с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые с декабря 2016 г. по февраль 2024 г. получили терапию в рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). Медиана возраста пациентов составила 30 (18–55) лет, соотношение мужчин и женщин – 72 (50 %): 71 (50 %). Всем пациентам в дебюте заболевания выполнено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии. Наличие маркера CD20 на опухолевых клетках считали положительным, если его экспрессия составляла ≥ 20 %. С сентября 2024 г. по сентябрь 2025 г. лечение по протоколу R-ОЛЛ-2016m (ОЛЛ-2016m с включением ритуксимаба) получили 4 пациента.

Результаты. В рамках исследования ОЛЛ-2016 частота экспрессии CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ составила 37 % (53 из 143). Пятилетняя общая выживаемость при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ с экспрессией CD20 составила 73 %, а у пациентов с отсутствием данного маркера – 68 % ($p = 0,9405$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 73 и 70 % при наличии и отсутствии экспрессии CD20 соответственно ($p = 0,7944$). У всех пациентов после I фазы индукции по протоколу R-ОЛЛ-2016m достигнута костномозговая ремиссия заболевания и у 75 % – негативный статус по минимальной остаточной болезни по окончании индукционной терапии.

Заключение. У взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ включение ритуксимаба может потенциально улучшить долгосрочные результаты выживаемости за счет более быстрого достижения клинико-гематологической ремиссии заболевания и увеличения частоты негативного статуса по минимальной остаточной болезни после завершения индукционной терапии. Необходимо более длительное наблюдение за этой группой пациентов для оценки вероятности развития как отсроченных осложнений, так и долгосрочных результатов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, взрослые, ритуксимаб

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Гальцева И.В. и др. Значение экспрессии CD20 у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в рамках протокола ОЛЛ-2016. Онкогематология 2025;20(4):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

The significance of CD20 expression in adult patients with *BCR::ABL1*-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to RALL-2016 protocol

O.A. Aleshina, E.S. Kotova, I.V. Galtseva, Yu.A. Chabaeva, V.N. Dvirnyk, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Olga Aleksandrovna Aleshina dr.gavrilina@mail.ru

Background. Current approaches to the treating *BCR::ABL1*-negative B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) patients are aimed at incorporating targeted agents into chemotherapy regimens to improve the efficacy of the first-line therapy. Rituximab was one of the first such drugs to be used and shown to improve survival in B-cell lymphoproliferative disorders. Its inclusion in treatment regimens for *BCR::ABL1*-negative B-ALL remains controversial.

Aim. To determine the prognostic value of CD20 expression on tumor cells in adult patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL treated according to the ALL-2016 protocol.

Materials and methods. The study included 143 patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL who received treatment from December 2016 to February 2024 as part of the multicenter RALL-2016 trial (ClinicalTrials.gov, NCT03462095). The median patient age was 30 (18–55) years, with a male: female ratio of 71 (50 %):72 (50 %). Immunophenotyping of bone marrow blast cells using flow cytometry was performed in all patients at the disease onset. The presence of the CD20 marker on tumor cells was considered positive if its expression was ≥ 20 %. From September 2024 to September 2025, four patients received treatment according to the R-RALL-2016m protocol (ALL-2016m including rituximab).

Results. In the RALL-2016 study, the frequency of CD20 expression in *BCR::ABL1*-negative B-ALL was 37 % (53 of 143). Five-year overall survival in *BCR::ABL1*-negative B-ALL with CD20 expression was 73 %, compared to 68 % in patients negative for this marker ($p = 0.9405$). Three-year relapse-free survival was 73 and 70 % in the presence and absence of CD20 expression, respectively ($p = 0.7944$). All patients (4 of 4) achieved bone marrow remission after phase I induction therapy according to the R-RALL-2016m protocol, and 75 % achieved negative minimal residual disease status at the end of induction therapy.

Conclusion. In adult patients with *BCR::ABL1*-negative B-ALL, the inclusion of rituximab may improve long-term survival outcomes by more rapidly achieving clinical and hematological remission and increasing the rate of minimal residual disease negativity after induction therapy. Continued follow-up of patients receiving the new protocol is needed to assess the likelihood of late complications and long-term outcomes.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, adult, rituximab

For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Galtseva I.V. et al. The significance of CD20 expression in adult patients with *BCR::ABL1*-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to RALL-2016 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):32–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-32-40>

Введение

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) выполнение иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии не только необходимо для определения иммунологического подварианта лейкемии, но и позволяет выявить маркеры — мишени для применения таргетных препаратов (например, анти-CD20, анти-CD22 моноклональные антитела или биспецифические активаторы Т-клеток (биспецифическое анти-CD3-анти-CD19 антитело)) [1, 2]. CD20 — антиген, расположенный на поверхности В-лимфоцитов, который участвует в активации и пролиферации В-клеток [2, 3]. По данным разных исследовательских групп, при *BCR::ABL1*-негативных острых В-лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ) экспрессия CD20 на опухолевых клетках более 20 % встречается у 30–50 % пациентов по сравнению с 80–90 % при лейкозах/лимфомах из зрелых В-лимфоцитов или лейкозе/лимфоме Беркитта [4, 5].

Опубликованы противоречивые данные о прогностической значимости экспрессии CD20 на лейкоэмических клетках у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ [4, 5]. Возможно, полученные результаты обусловлены применением разных программ лечения у пациентов, включенных в анализ. Опубликованы результаты наблюдения педиатрической исследовательской группы, которые продемонстрировали, что в процессе индукционной терапии у пациентов

может увеличиваться экспрессия CD20 на опухолевых клетках, даже если при установлении диагноза экспрессия CD20 на бластных клетках составляла < 20 % [6].

Дальнейшая интенсификация химиотерапевтических программ лечения при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ сопряжена с увеличением токсичности. В связи с этим перспективной терапевтической опцией является включение в стандартные химиотерапевтические программы таргетных препаратов. Такой подход может увеличить эффективность терапии при сопоставимой токсичности [7].

Бластные клетки при В-ОЛЛ экспрессируют ряд антигенов (в частности, CD19, CD20, CD22, CD33 и CD52), которые могут служить мишенями для применения таргетных препаратов [8]. Опубликованные результаты разных исследовательских групп продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение наличия экспрессии CD20 на лейкоэмических клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ [3, 4]. Полученные данные послужили основой для включения анти-CD20 лекарственного препарата в стандартные программы лечения этой группы пациентов.

Наиболее изученным и часто применяемым препаратом, направленным на антиген CD20, является химерное моноклональное антитело ритуксимаб. Первые химиотерапевтические программы с включением

этого препарата были применены у пациентов с *de novo* В-клеточными злокачественными новообразованиями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома и хронический лимфолейкоз [9–12]. Доказанная эффективность этой схемы лечения послужила веским основанием для исследовательских групп использовать аналогичные иммунохимиотерапевтические протоколы как при лейкозе/лимфоме Беркитта, так и при В-ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов [10, 13, 14]. И только следующим этапом ритуксимаб стали применять в сочетании с программой Нурег-CVAD у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, у которых выявлена экспрессия CD20 на опухолевых клетках [15, 16].

В рамках рандомизированного исследования GRAAL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) с участием взрослых пациентов в возрасте 18–59 лет с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 на бластных клетках изучалось значение включения ритуксимаба в химиотерапевтические схемы [16]. Ритуксимаб назначали на всех этапах лечения. Всего проведено 16–18 введений. С мая 2006 г. по апрель 2014 г. в исследование включены 209 пациентов: 105 получили ритуксимаб, 104 получили лечение без ритуксимаба. При медиане наблюдения 30 мес у пациентов, которые получили химиотерапию с включением ритуксимаба, бессобытийная выживаемость была более длительной, чем у тех пациентов, которые ритуксимаб не получали (отношение рисков 0,66; 95 % доверительный интервал 0,45–0,98; $p = 0,04$); 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 65 % (95 % доверительный интервал 56–75) и 52 % (95 % доверительный интервал 43–63) соответственно. По данным многофакторного анализа, добавление ритуксимаба к схемам полихимиотерапии ассоциировано с более длительной бессобытийной выживаемостью. Общая частота тяжелых нежелательных явлений существенно не различалась между 2 группами. При этом отмечено меньшее число аллергических реакций на L-аспарагиназу у группы пациентов, которые получили ритуксимаб [17, 18]. Таким образом, в рамках многоцентрового рандомизированного исследования подтверждено, что применение ритуксимаба в комбинации с полихимиотерапией у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией CD20 улучшает долгосрочные результаты выживаемости (ClinicalTrials.gov, NCT00327678) [19].

В других исследованиях продемонстрировано улучшение показателя общей выживаемости (ОВ) у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые получали иммунохимиотерапию с включением ритуксимаба [15, 16]. В литературе представлены только результаты клинических наблюдений о применении ритуксимаба в 1-й линии терапии пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ. Известно, что при данной нозологии эффективность терапии определяют ингибиторы тирозинкиназ. В связи с этим клиничес-

кие исследования, где оценивается эффективность ритуксимаба в сочетании с многокомпонентной химиотерапией и ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ, практически отсутствуют. В единичных публикациях сообщалось об улучшении долгосрочных показателей выживаемости пациентов с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 на лейкоэмических клетках при применении химиотерапии с включением ритуксимаба [19].

Цель исследования — определить прогностическую значимость экспрессии CD20 на опухолевых клетках у взрослых пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы

В исследование включены 143 пациента с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ, которые с декабря 2016 г. по февраль 2024 г. получили терапию в рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov, NCT03462095) [1]. Медиана возраста пациентов составила 30 (18–55) лет, соотношение мужчин ($n = 72$ (50 %)) и женщин ($n = 71$ (50 %)) было равным. Всем пациентам в дебюте заболевания выполнено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитометрии. Наличие маркера CD20 на опухолевых клетках считали положительным, если его экспрессия составляла ≥ 20 %. Всем пациентам выполнены стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) на 11q23, t(9;22). Нейролейкемия у пациентов установлена на основании результатов исследования спинномозговой жидкости: цитоз > 5 кл/мкл, и/или наличие бластных клеток, и/или новообразования в веществе головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. Для верификации экстрамедуллярных очагов (увеличение лимфатических узлов, мягкотканное образование) выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов, компьютерную томографию органов грудной клетки. Из 143 пациентов у 119 была доступна информация о минимальной остаточной болезни (МОБ) после окончания индукционной терапии (день 70 по протоколу). Исследование выполнено методом проточной цитометрии [20].

С сентября 2024 г. по сентябрь 2025 г. по протоколу R-ОЛЛ-2016m терапию с включением ритуксимаба получили 4 пациента. Алгоритм обследования этих пациентов был аналогичен тем, кто получил лечение по протоколу ОЛЛ-2016, за исключением 1 пациента с персистенцией МОБ по завершении индукционной терапии (поиск маркеров *BCR::ABL1*-подобного В-ОЛЛ): методом FISH выполнены дополнительные исследования на *CRLF2*, *EPOR*, *JAK2*, *PDGFRA*, *PDGFRB* и мутации генов *NRAS*, *KRAS* методом полимеразной цепной реакции.

Исследовательский протокол утвержден проблемной комиссией (протокол № 8 от 09.09.2024) и локальным этическим комитетом (протокол от 26.09.2024) НМИЦ гематологии (рис. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4. Субъектные переменные сравнивали с использованием χ^2 -критерия и t-теста Стьюдента на неоднородность. Оценку Каплана–Майера применяли для анализа выживаемости и логарифмического рангового критерия для сравнения групп. Первичными конечными точками были безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ. Цензурирование проводили по дате последнего контакта, отказа от терапии или завершения лечения по протоколу. БРВ определяли как интервал от полной ремиссии до рецидива, смерти или последнего контакта. ОВ рассчитывали как интервал от включения больного в исследование и до смерти, последнего контакта или прекращения терапии по протоколу (отказ, снятие по решению врача).

Результаты

В рамках исследования ОЛЛ-2016 частота экспрессии CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ составила 37 % (53 из 143). Характеристики пациентов в зависимости от обнаружения CD20 на бластных клетках (экспрессия ≥ 20 % или < 20 %) представлены в табл. 1.

По данным анализа основных характеристик выявлено, что у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией CD20 статистически значимо чаще, чем при ее отсутствии, выявляли ранний иммуноподвариант заболевания — В-I (24 % против 6 %; $p = 0,0039$). По остальным проанализированным характеристикам (возраст, пол, лейкоцитоз $> 30 \times 10^9/\text{л}$, результаты стандартного цитогенетического исследования, FISH-исследования, наличие нейтролейкемии, экстрамедуллярные очаги) группы пациентов статистически значимо не различались.

Пятилетняя ОВ и БРВ у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ при протоколе ОЛЛ-2016 составила 66 и 59 % соответственно. По данным анализа не получено статистически значимых различий в выживаемости между группами пациентов с экспрессией CD20 или без нее. Так, 5-летняя ОВ у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с экспрессией составила 73 %, а у пациентов с отсутствием CD20 — 68 % ($p = 0,9405$). Трехлетняя БРВ составила 73 и 70 % при наличии и отсутствии экспрессии CD20 соответственно ($p = 0,7944$) (рис. 2).

У 119 пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ с известным статусом экспрессии CD20 на опухолевых клетках выполнено исследование МОБ после окончания индукционной терапии в рамках протокола ОЛЛ-2016. При анализе скорости редукции опухолевого клона по данным оценки МОБ методом проточной цитометрии выявлено, что частота достижения

МОБ-негативного статуса к 70-му дню протокола не различалась в зависимости от наличия/отсутствия CD20 при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ: 51 % (23 из 45 пациентов) против 51 % (38 из 74 пациентов) соответственно ($p = 1,0$).

Таким образом, не получено различий ни в скорости редукции опухолевого клона по данным оценки МОБ, ни в долгосрочных результатах терапии пациентов в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии CD20 на опухолевых клетках. С учетом данных международных исследовательских групп о том, что добавление ритуксимаба в 1-й линии может улучшить долгосрочные результаты терапии при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ с экспрессией CD20, разработан протокол R-ОЛЛ-2016m.

С апреля 2024 г. по сентябрь 2025 г. терапию по протоколу R-ОЛЛ-2016m получили 4 пациента. Медиана возраста составила 27 (18–43) лет, соотношение мужчин и женщин — 3:1. У 1 пациента в дебюте заболевания диагностирован гиперлейкоцитоз ($> 400 \times 10^9/\text{л}$), у остальных пациентов количество лейкоцитов составляло $1,2\text{--}7,2 \times 10^9/\text{л}$. У всех пациентов диагностирован В-II-вариант ОЛЛ, экспрессия CD20 на бластных клетках составляла > 80 %. По данным стандартного цитогенетического исследования у всех пациентов прогностически значимых хромосомных aberrаций не выявлено. При выполнении FISH-исследования у 2 пациентов выявлена делеция *ETV6*, у 1 пациента — делеция *PDGFRB*. Нейтролейкемия диагностирована у 2 пациентов, у 1 подтверждена периферическая лимфаденопатия.

У всех пациентов после I фазы индукции по протоколу R-ОЛЛ-2016m достигнута костномозговая ремиссия заболевания. Только у 1 пациента (с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания и делецией *PDGFRB*) после окончания II фазы индукции выявлялась МОБ (1,2 %), в то время как у всех остальных на 70-й день протокола достигнут МОБ-негативный статус. Пациенту с персистенцией МОБ проведен 1 курс блинату-момабом в рамках протокола, после чего подтверждена МОБ-негативная ремиссия. Все пациенты продолжают наблюдение в полной ремиссии заболевания (продолжен этап поддерживающей терапии), медиана времени наблюдения 13 (6–15) мес.

При анализе токсичности лечения отмечена закономерность в развитии осложнений. Так, у всех пациентов на I фазе индукции имелись инфекционные осложнения: у 1 пациента (с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания) — пневмония, вызванная *Legionella pneumophila*; мукозит; некротическая энтеропатия; герпетическая инфекция, ассоциированная с вирусом герпеса 1-го, 2-го типов; у остальных пациентов — орофарингеальный кандидоз. Все пациенты в связи с тромбоцитопенией и анемией на I фазе индукции получали трансфузионную поддержку (в среднем 3 дозы тромбоконцентрата и 2 дозы эритроцитарной взвеси; 2 пациента — трансфузии криопреципитата (24–40 доз)

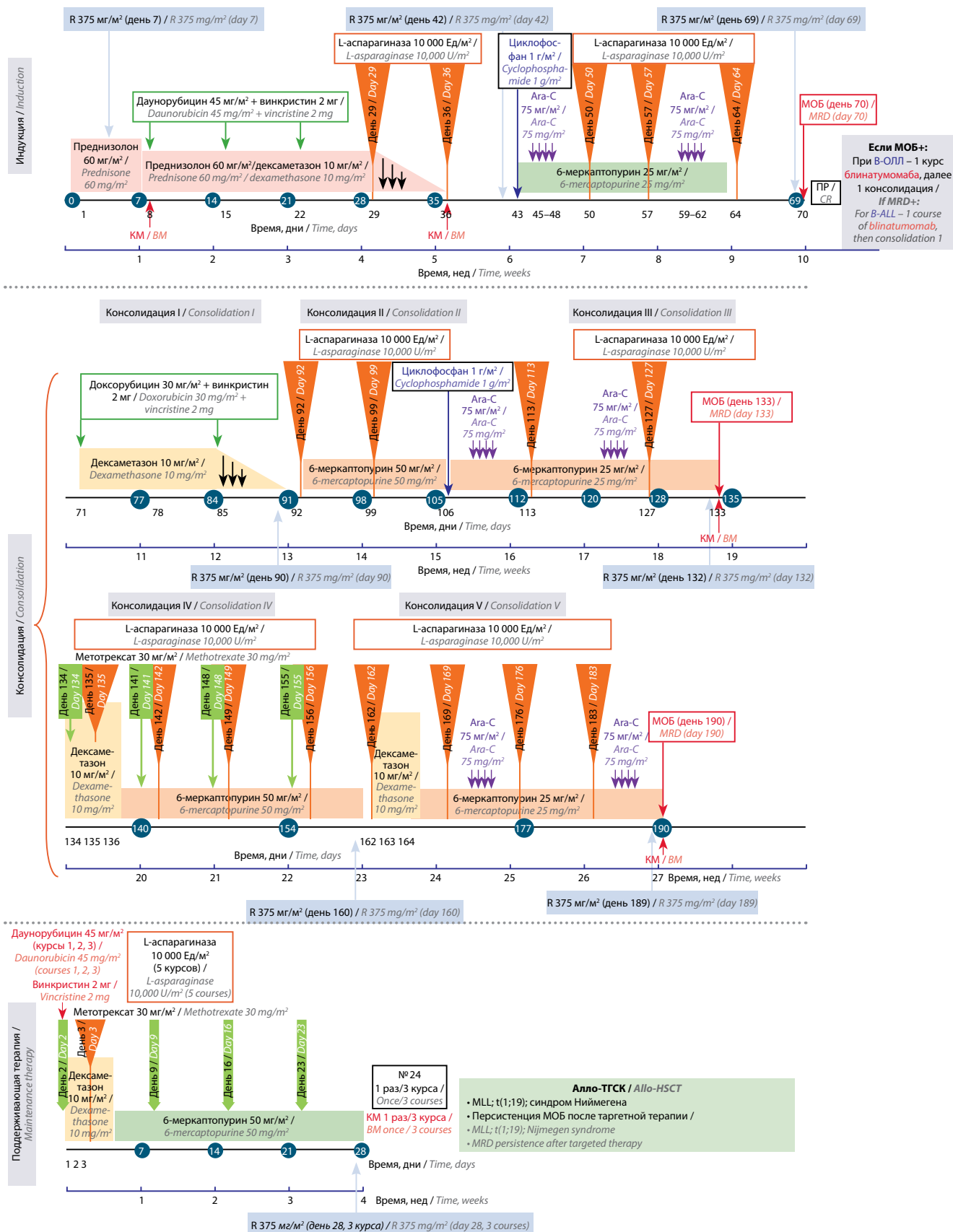


Рис. 1. Дизайн протокола R-ОЛЛ-2016m для BCR::ABL1-негативных острых В-лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ). КМ – костный мозг; ПР – полная ремиссия; МОБ – минимальная остаточная болезнь; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 1. R-RALL-2016m protocol design for BCR::ABL1-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL). BM – bone marrow; CR – complete remission; MRD – minimal residual disease; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

в связи с гипофибриногенемией). У 1 пациента на II фазе индукции после введения нативной L-аспарагиназы развился панкреонекроз, в связи с чем был сделан длительный перерыв в терапии (3 нед) и в дальнейшем введение L-аспарагиназы не выполняли. На этапах консолидации и поддерживающей терапии у всех пациентов отмечено периодическое снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. В связи с этим согласно

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с BCR::ABL1-негативным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), которые получили терапию по протоколу ОЛЛ-2016, в зависимости от экспрессии CD20 на опухолевых клетках
Table 1. Characteristics of patients with BCR::ABL1-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who received therapy according to the RALL-2016 protocol, depending on CD20 expression on tumor cells

Характеристика Characteristic	CD20 обнаружен (n = 55) CD20 positive (n = 55)	CD20 не обнаружен (n = 88) CD20 negative (n = 88)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31,5 (18–55)	29 (18–55)	0,46
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	30 (55) 25 (45)	42 (48) 46 (52)	0,43
Лейкоцитоз (>30 × 10 ⁹ /л), n (%): Leukocytosis (>30 × 10 ⁹ /L), n (%): да yes нет no	15 (27) 40 (73)	19 (22) 69 (78)	0,44
Вариант В-ОЛЛ, n (%): B-ALL variant, n (%): ранний пре-В (В-I) early pre-B (B-I) общий пре-пре-В (В-II) common pre-pre-B (B-II) про-В (В-III) pro-B (B-III) переходный В (В-III/В-IV) transitional B (B-III/B-IV) смешанный фенотип mixed phenotype	21 (38) 29 (53) 0 0 5 (9)	10 (11) 73 (83) 2 (2) 2 (2) 1 (2)	0,0039
Цитогенетические особенности, n (%): Cytogenetic features, n (%): нормальный кариотип normal karyotype аномальный кариотип abnormal karyotype	30 (55) 25 (45)	41 (47) 47 (53)	0,36
Комплексный кариотип, n (%): Complex karyotype, n (%): да yes нет no	8 (15) 47 (85)	9 (10) 79 (90)	0,44
Гиперплоидия, n (%): Hyperploidy, n (%): да yes нет no	10 (18) 45 (82)	14 (16) 74 (84)	0,72
Гипоплоидия, n (%): Hypoploidy, n (%): да yes нет no	5 (9) 50 (91)	4 (5) 84 (95)	0,28

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	CD20 обнаружен (n = 55) CD20 positive (n = 55)	CD20 не обнаружен (n = 88) CD20 negative (n = 88)	p
FISH-исследование, n (%): FISH-analysis, n (%): KMT2A/(t(4;11)): да yes нет no t(1;19): да yes нет no	9 (16) 46 (84) 0 55 (100)	8 (9) 80 (91) 3 (3) 85 (97)	0,19 0,17
Нейролейкемия, n (%): Neuroleukemia, n (%): да yes нет no	6 (11) 49 (89)	11 (12,5) 77 (87,5)	0,77
Экстрамедуллярные очаги, n (%): Extramedullary involvement, n (%): да yes нет no	22 (40) 33 (60)	30 (34) 58 (66)	0,47

Примечание. FISH – флуоресцентная гибридизация in situ.
Note. FISH – fluorescence in situ hybridization.

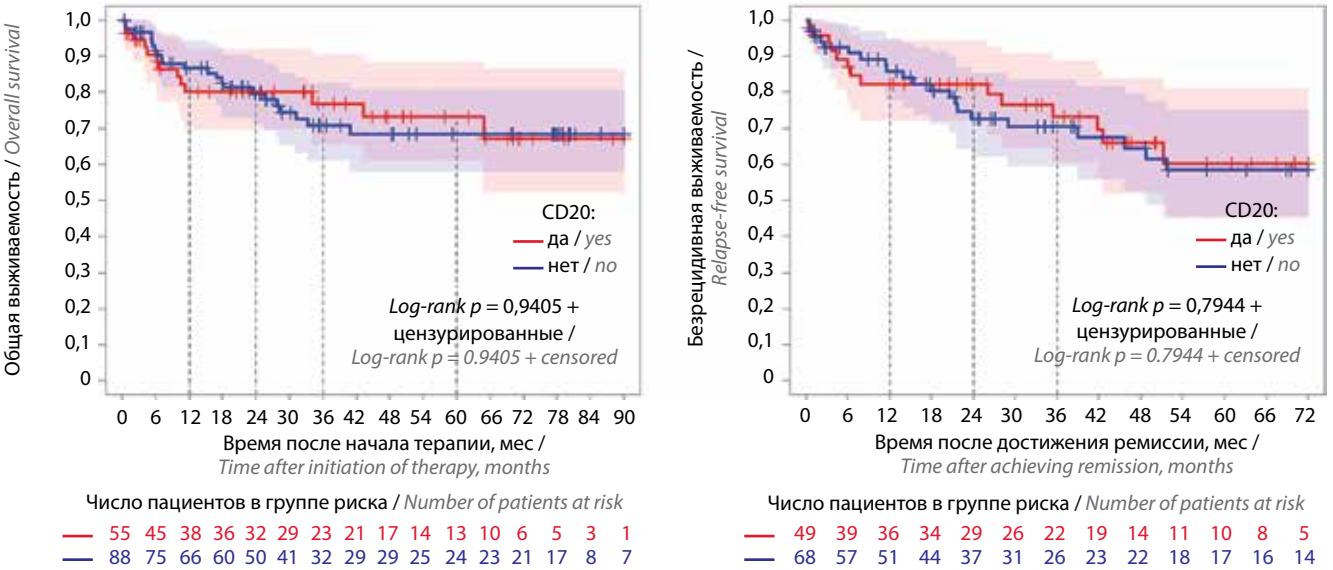


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами при терапии по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии CD20 на бластных клетках

Fig. 2. Overall and relapse-free survival in patients with BCR::ABL1-negative acute B-cell lymphoblastic leukemia treated according to the RALL-2016 protocol depending on the presence/absence of CD20 expression on blast cells

протоколу пациентам выполняли модификацию дозы 6-меркаптопурина и метотрексата (только на этапе поддерживающей терапии). У 3 пациентов на этапах консолидации и поддерживающей терапии инфекци-

онных осложнений не зарегистрировано, как и показаний к проведению заместительной гемокомпонентной терапии. Только у 1 пациента на фоне консолидации V отмечено развитие новой коронавирусной инфекции

(COVID-19), которая протекала в легкой форме. Таким образом, не отмечено увеличения частоты инфекционных осложнений у пациентов, которые получали лечение по протоколу R-ОЛЛ-2016m.

Заключение

Полученные данные пилотного исследования R-ОЛЛ-2016m по применению ритуксимаба у пациентов с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ и экспрессией CD20 демонстрируют оптимистичные результаты. У всех пациентов достигнута ремиссия заболевания по завершении I фазы индукции, что является, по данным большинства исследовательских групп, благоприятным фактором прогноза [21]. В течение 1-го года наблюдения ни у одного пациента не развился рецидив заболевания. Профиль токсичности не показал значимых отличий от тех, которые были получены при протоколах ОЛЛ-2009/ОЛЛ-2016. Однако требуется более

длительное наблюдение за этой группой пациентов для оценки вероятности развития как более отсроченных инфекционных эпизодов и осложнений, ассоциированных с В-клеточной деплецией и развитием вторичного гуморального иммунодефицита, так и долгосрочных результатов.

Наиболее показательным ранним маркером эффективности терапии с включением ритуксимаба при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ могут быть частота достижения МОБ-негативного статуса по завершении индукционной терапии и сравнение этого показателя с терапией без включения ритуксимаба (в частности, 40 % пациентов при протоколе ОЛЛ-2016 имели персистенцию МОБ после окончания II фазы индукции – 70-й день протокола). Для подтверждения эффективности ритуксимаба при *BCR::ABL1*-негативных В-ОЛЛ при проведении протокола R-ОЛЛ-2016m необходимо продолжение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Практика, 2018. С. 571–617, 887–959.
Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 571–617, 887–959. (In Russ.).
2. Macardle P.J., Nicholson I.C. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:3302–4.
DOI: 10.1182/blood-2006-04-016709
3. Kosmas C., Stamatopoulos K., Stavroyianni N. et al. Anti-CD20-based therapy of B cell lymphoma: state of the art. *Leukemia* 2002;16(10):2004–15.
DOI: 10.1038/sj.leu.2402639
4. Borowitz M.J., Shuster J., Carroll A.J. et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1997;89(11):3960–6.
5. Gökbüget N., Hoelzer D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects. *Ann Hematol* 2004;83(4):201–5.
DOI: 10.1007/s00277-003-0752-8
6. Dworzak M.N., Schumich A., Printz D. et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112:3982–8.
DOI: 10.1182/blood-2008-06-164129
7. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология* 2022;17(3):137–59.
DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Evaluation of the toxicity of therapy for acute lymphoblastic leukemia according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):137–59. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
8. Maury S., Huguet F., Leguay T. et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:324–8.
DOI: 10.3324/haematol.2009.010306
9. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
DOI: 10.1056/NEJMoa011795
10. Thomas D.A., Faderl S., O'Brien S. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569–80. DOI: 10.1002/cncr.21776
11. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013–23. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.1825
12. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W. et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975–80.
DOI: 10.1182/blood-2008-02-140582
13. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология* 2014;7(1):46–56. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of views on the diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(1):46–56. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
14. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):420–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):420–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
15. Thomas D.A., O'Brien S., Faderl S. et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in *de novo* Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3880–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9456
16. Maury S., Chevret S., Thomas X. et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1605085
17. Алешина О.А., Котова Е.С., Исинова Г.А. и др. Применение пэгаспаргазы у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами в рамках лечения по протоколу

- «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология 2023;68(2): 166–81. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-166-181
Aleshina O.A., Kotova E.S., Isinova G.A. et al. The use of pegaspargase in adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia patients in the treatment according to the all-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(2):166–81. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-166-181
18. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология* 2021;18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282
Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: new information about a well-known drug. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2021;18(3):227–32. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282
19. Baek D.W., Park H.S., Sohn S.K. et al. Rituximab plus multiagent chemotherapy for newly diagnosed CD20-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. *Korean J Intern Med* 2023;38(5):734–46. DOI: 10.3904/kjim.2022.401
20. 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
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
21. Brown P.A., Shah B., Advani A. et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(9):1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042

Вклад авторов

О.А. Алешина, Е.С. Котова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
И.В. Гальцева, В.Н. Двирник: получение данных для анализа;
Ю.А. Чабаева: статистическая обработка данных;
Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Aleshina, E.S. Kotova: design development, data analysis, article writing;
I.V. Galtseva, V.N. Dvirnyk: obtaining data for analysis;
Yu.A. Chabaeva: statistical analysis;
E.N. Parovichnikova: design development, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>
Е.С. Котова / E.S. Kotova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Ю.А. Чабаева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
В.Н. Двирник / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протоколы № 121 от 24.04.2017; № 8 от 26.09.2024).
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 58 dated 31.03.2022; No. 8 dated 26.09.2024).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50>

Множественная миелома: ретроспективный анализ клинических исходов на основе регистра пациентов ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» (2022–2025)

Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}, С.М. Гаджиева³, Н.Г. Чернова^{4,5}, Е.А. Каримова¹, Е.И. Желнова¹, Е.А. Барях^{1,2,5}, А.Б. Макешова^{1,2}, Д.С. Марьин¹, О.Д. Захаров⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, В.Н. Якимец¹, Е.Ю. Гришина¹, М.А. Мингалимов^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.С. Поляков¹, Р.Ш. Бадаев^{1,2}, Л.О. Хорджасов¹, А.А. Зинчук¹, В.И. Кондратьев¹, О.Л. Кочнева^{1,2}, Д.Д. Иванова^{1,2}, Л.Т. Шимановская¹, Д.В. Лебедев¹, З.Т. Саракаева¹, Н.А. Савосина¹, К.В. Яцков¹, Е.А. Мамаева⁴, Э.А. Макунина⁴, М.С. Орлова², М.А. Лысенко¹, О.Н. Котенко¹, Н.Ф. Фролова¹, О.А. Рукавицын^{2,6}, А.В. Некрасова³, Т.А. Семина³, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ГБУЗ г. Москвы «Центр мониторинга и развития медицинской помощи города Москвы»; Россия, 123022 Москва, Большой Предтеченский пер., 15/8, стр. 1;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁶ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, пл. Госпитальная, 1–3, стр. 1

Контакты: Елена Николаевна Мисюрина misyurina_elena@mail.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – 2-е по распространенности онкогематологическое заболевание среди злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Согласно эпидемиологическим данным, ММ составляет около 10–12 % всех гематологических злокачественных новообразований. Проведен анализ основных клинических показателей и исходов лечения у больных ММ, вошедших в регистр, составленный в Московском клиническом научно-исследовательском центре Больница 52, и наблюдавшихся в период 2022–2025 гг.

Цель исследования – оценить клинико-гематологический профиль пациентов с ММ, а также проанализировать эффективность 1-й линии противоопухолевой терапии, включая стандартные режимы лечения и программы высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В наблюдательное ретроспективное исследование включены 325 больных впервые диагностированной ММ: 147 (45,2 %) мужчин, 178 (54,8 %) женщин. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 67 (22–92) лет. Число пациентов в возрасте 65 лет и старше – 194 (59,7 %). Противоопухолевую терапию проводили согласно текущим клиническим рекомендациям. В 1-й линии терапии больше всего использовали бортезомиб, во 2-й – леналидомид и моноклональные антитела, в 3-й – моноклональные антитела.

Результаты. В соответствии с Международной системой стадирования 62,2 % пациентов имели III стадию заболевания. Миеломная нефропатия выявлена у 28,9 % больных, при этом у 20,3 % требовалось проведение программного диализа. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена 30,8 % пациентов. Ответ на индукционную терапию: полная ремиссия – 8,0 %; очень хорошая частичная ремиссия – 27,7 %; частичная ремиссия – 24,6 %. Лучшие показатели ответа достигнуты при применении моноклональных антител (66,6 % – полная ремиссия + очень хорошая частичная ремиссия). При медиане наблюдения 12,6 мес 1-летняя общая выживаемость составила 83,9 % (95 % доверительный интервал 82,3–85,4), 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 75,8 % (95 % доверительный интервал 73,9–77,6).

Заключение. Использование данных регистра позволяет охарактеризовать популяцию больных ММ, оценить эффективность лечения пациентов, планировать работу гематологического центра, прогнозировать объемы средств, необходимых для закупки лекарственных препаратов, а также совершенствовать организационные аспекты работы гематологической службы в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении.

Ключевые слова: множественная миелома, регистр пациентов, эффективность противоопухолевой терапии, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реальная клиническая практика

Для цитирования: Мисюрин Е.Н., Зотина Е.Н., Гаджиева С.М. и др. Множественная миелома: ретроспективный анализ клинических исходов на основе регистра пациентов ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» (2022–2025). Онкогематология 2025;20(4):41–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50>

Multiple myeloma: a retrospective analysis of clinical outcomes based on the patient registry of the Moscow City Clinical Hospital No. 52 (2022–2025)

E.N. Misyurina^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}, S.M. Gadzhieva³, N.G. Chernova^{4,5}, E.A. Karimova¹, E.I. Zhelnova¹, E.A. Baryakh^{1,2,5}, A.B. Makeshova^{1,2}, D.S. Maryin¹, O.D. Zakharov⁴, T.N. Tolstykh^{1,2}, V.N. Yakimets¹, E.Yu. Grishina¹, M.A. Mingalimov^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, D.S. Polyakov¹, R.Sh. Badaev^{1,2}, L.O. Khordzhasov¹, A.A. Zinchuk¹, V.I. Kondratev¹, O.L. Kochneva^{1,2}, D.D. Ivanova^{1,2}, L.T. Shimanovskaya¹, D.V. Lebedev¹, Z.T. Sarakaeva¹, N.A. Savosina¹, K.V. Yatskov¹, E.A. Mamaeva⁴, E.A. Makunina⁴, M.S. Orlova², M.A. Lysenko¹, O.N. Kotenko¹, N.F. Frolova¹, O.A. Rukavitsyn^{2,6}, A.V. Nekrasova³, T.A. Semina³, M.A. Lysenko¹

¹Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

³Moscow Center for Monitoring and Development of Medical Care; Build. 1, 15/8 Bolshoy Predtechenskiy Pereulok, Moscow 123022, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; Build 3, 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁶Main Military Clinical Hospital named after acad. N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; Build. 1, 1–3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Misyurina misyurina_elena@mail.ru

Background. Multiple myeloma (MM) is the second most common oncohematological disease among malignant tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues. According to epidemiological data, MM accounts for approximately 10–12 % of all hematological malignancies. An analysis of the main clinical parameters and treatment outcomes was conducted in patients with MM included in the registry of the Moscow Clinical Research Center “Hospital 52” in 2022–2025.

Aim. To evaluate the clinical and hematological profile of MM patients, as well as to analyze the effectiveness of first-line antitumor therapy, including standard treatment regimens and high-dose chemotherapy programs followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. The observational retrospective study included 325 patients with newly diagnosed MM: 147 (45.2 %) men, 178 (54.8 %) women. The median age at diagnosis was 67 (22–92) years. The number of patients aged 65 years and older was 194 (59.7 %). Antitumor therapy was carried out according to current clinical guidelines. In the first line of therapy, bortezomib was most often used, in the second – lenalidomide and monoclonal antibodies, in the third – monoclonal antibodies.

Results. According to the International Staging System, 62.2 % of patients had stage III disease. Myeloma nephropathy was detected in 28.9 % of patients, with 20.3 % requiring programmed dialysis. Autologous hematopoietic stem cell transplantation was performed in 30.8 % of patients. Response to induction therapy: complete remission – 8.0 %; very good partial remission – 27.7 %; partial remission – 24.6 %. The best response rates were achieved with the use of monoclonal antibodies (66.6 % – complete remission + very good partial remission). With a median follow-up of 12.6 months, 1-year overall survival was 83.9 % (95 % confidence interval 82.3–85.4), 1-year progression-free survival was 75.8 % (95 % confidence interval 73.9–77.6).

Conclusion. Using registry data allows us to characterize the MM patient population, evaluate the effectiveness of patient treatment, plan the work of the hematology center, forecast the funds required for the purchase of medications, and improve the organizational aspects of the hematology service in a multidisciplinary institution.

Keywords: multiple myeloma, patient registry, efficacy of antitumor therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, real clinical practice

For citation: Misyurina E.N., Zotina E.N., Gadzhieva S.M. et al. Multiple myeloma: a retrospective analysis of clinical outcomes based on the patient registry of the Moscow City Clinical Hospital No. 52 (2022–2025). Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):41–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50>

Введение

Множественная миелома (ММ) остается крайне актуальной проблемой в современной онкогематологии, что обусловлено высоким и неуклонно растущим уровнем заболеваемости и распространенности. На долю ММ приходится 10–12 % и более всех злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей [1]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител, а также их комбинаций позволило существенно улучшить показатели выживаемости и качество жизни пациентов [2]. Тем не менее ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием [3]. В связи с этим особую важность приобретают задачи своевременной диагностики и оптимальной терапии с учетом возрастных и клинико-биологических факторов прогноза. Для решения этих задач представляются целесообразными анализ и обобщение опыта применения современных методов лечения ММ в реальной клинической практике в условиях городского здравоохранения.

Нами проанализированы данные регистра пациентов с ММ, находившихся под наблюдением в период с 01.03.2022 по 30.08.2025 в Московском клиническом научно-исследовательском центре Больница 52 (МКНИЦ Больница 52).

Согласно данным Московского онкологического канцер-регистра, за период наблюдения (2022–2025) выявлено 1647 случаев ММ. Особого внимания заслуживают пациенты старшей возрастной группы (старше 65 лет), составившие 995 (60,4 %) случаев [4, 5].

Ежегодная динамика регистрации новых случаев ММ представлена в табл. 1.

Цель исследования — на основании анализа данных регистра гематологического центра, функционирующего на базе многопрофильной клиники, провести комплексную оценку клинико-гематологического профиля пациентов с ММ, а также проанализировать эффективность 1-й линии противоопухолевой терапии, включая стандартные режимы лечения и программы высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). На основании полученных данных сформулировать прогностические предположения относительно перспектив лекарственного обеспечения

пациентов с ММ и провести оценку необходимых для этого ресурсов.

Материалы и методы

Единый регистр МКНИЦ Больница 52 включал 325 пациентов с впервые диагностированной ММ с 01.03.2022 по 30.08.2025 в данном учреждении, а также больных, направленных из Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» для проведения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК.

Медиана возраста пациентов составила 67 (22–92) лет, преобладали больные 65 лет и старше ($n = 194$ (59,7 %)). Незначительно преобладали лица женского пола — 54,8 % ($n = 178$); мужчины составляли 45,2 % ($n = 147$).

Диагноз ММ верифицировали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе, включая подтверждение клональной плазмоклеточной инфильтрации костного мозга (≥ 10 %) в сочетании с наличием органных повреждений (CRAB-критерии) и/или биомаркеров злокачественности (SLiM-критерии) [6].

Все пациенты получали терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России [7].

Стадирование заболевания на момент установления диагноза проводили согласно классификации Durie–Salmon, Международной системы стадирования 2014 г. (ISS) и пересмотренной Международной системы стадирования 2022 г. (R2-ISS) [8–10].

В качестве консолидации 1-й ремиссии 100 (30,8 %) пациентам с ММ выполнена ауто-ТГСК, из них 79 (24,3 %) — одиночная, 21 (6,5 %) — tandemная. Остальные 225 (69,2 %) пациентов расценены как не кандидаты на ауто-ТГСК.

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на 30.08.2025. Статистический анализ проведен с применением программного обеспечения для обработки данных Python v.3.14.0 и включал описательную и статистическую части. Описательная статистика состояла из расчета медианы и диапазона значений. Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) применяли метод Каплана–Майера. При анализе ОВ первичной конечной точкой считали летальный исход пациента

Таблица 1. Данные Московского онкологического канцер-регистра по множественной миеломе, n (%)

Table 1. Data from the Moscow Cancer Registry for multiple myeloma, n (%)

Возраст пациентов Patient age	2022 г. ($n = 469$) 2022 ($n = 469$)	2023 г. ($n = 537$) 2023 ($n = 537$)	2024 г. ($n = 519$) 2024 ($n = 519$)	8 мес 2025 г. ($n = 122$) 8 months of 2025 ($n = 122$)
До 65 лет Under 65	184 (39,2)	224 (41,7)	195 (37,6)	49 (40,2)
Старше 65 лет Over 65	285 (60,8)	313 (58,3)	324 (62,4)	73 (59,8)

от любой причины. Для ВБП моментом наступления события считали дату документально подтвержденного прогрессирования заболевания. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием *log-rank*-критерия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Регистр больных ММ с данными об ауто-ТГСК, которые получали лечение в МКНИЦ Больница 52, является наблюдательной локальной программой, которая содержит информацию о пациентах с ММ, в том числе о диагностике, протоколах лечения и результатах терапии. Все пациенты с ММ, по которым проводили анализ клинических и лабораторных данных, входят в основной Московский онкологический канцер-регистр Департамента здравоохранения г. Москвы.

Анализ проводили по данным 325 пациентов с впервые выявленной ММ за период с 01.03.2022 по 30.08.2025, вошедших в регистр. В 2022 г. выявлены 74 (22,8 %) пациента, в 2023 г. – 69 (21,2 %), в 2024 г. – 107 (32,9 %), за 8 мес 2025 г. – 75 (23,1 %). За весь период наблюдения медиана возраста пациентов при установлении диагноза составила 67 (22–92) лет. Верификация впервые диагностированной ММ в возрасте 65 лет и старше составила 59,7 % ($n = 194$) случаев. Частота выявляемости ММ среди женщин была несколько выше: 54,8 % ($n = 178$) в сравнении с 45,2 % ($n = 147$) у мужчин. Время от момента 1-го обращения пациента с признаками ММ к врачу до визита к районному гематологу составило 2,3 (0,8–6,7) мес.

Общесоматический статус согласно шкале Восточной кооперативной онкологической группы у 69,8 % ($n = 227$) обследуемых расценен как соответствующий 0–2 баллам, у остальных 30,2 % ($n = 98$) – ≥ 3 балла.

Распределение больных по стадиям согласно классификации Durie–Salmon на момент установления диагноза представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных по стадиям согласно классификации Durie–Salmon ($n = 325$)

Table 2. Distribution of patients by stages according to the Durie–Salmon classification ($n = 325$)

Стадия Stage	n (%)
I: A B	29 (8,9) 24 (7,4) 5 (1,5)
II: A B	118 (36,3) 79 (24,3) 39 (12,0)
III: A B	161 (49,5) 93 (28,6) 68 (20,9)
Нет данных No data	17 (5,3)

Согласно ISS, 202 (62,2 %) пациента отнесены к III стадии, 81 (24,9 %) – ко II, 32 (9,8 %) – к I; по 10 (3,1 %) пациентам нет данных (рис. 1) [9].

Согласно R2-ISS, 42 (12,9 %) пациента на момент установления диагноза отнесены к IV стадии, 163 (50,2 %) – к III, 55 (16,9 %) – ко II, 55 (16,9 %) – к I; по 10 (3,1 %) пациентам нет данных (рис. 2) [10].

Стратификация риска при ММ подверглась неоднократным обновлениям в связи с появлением информации о прогностическом воздействии генетических аномалий и других факторов. Разделение пациентов на группы риска на основе генетических маркеров используется для выбора и оптимизации тактики лечения. Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток при ММ имеют прогностическое значение и определяют ответ на терапию [11].

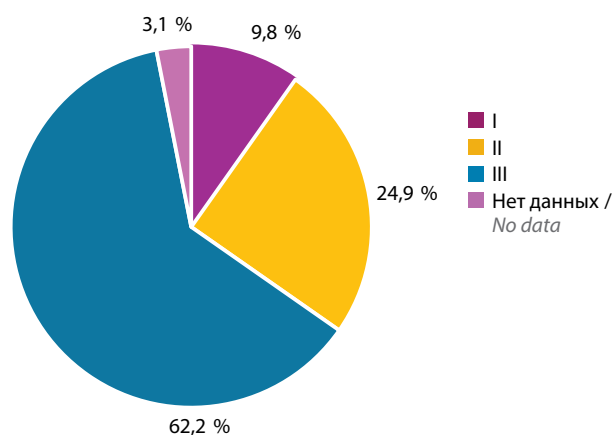


Рис. 1. Распределение пациентов в соответствии с Международной системой стадирования 2014 г.

Fig. 1. Distribution of patients according to the 2014 International Staging System

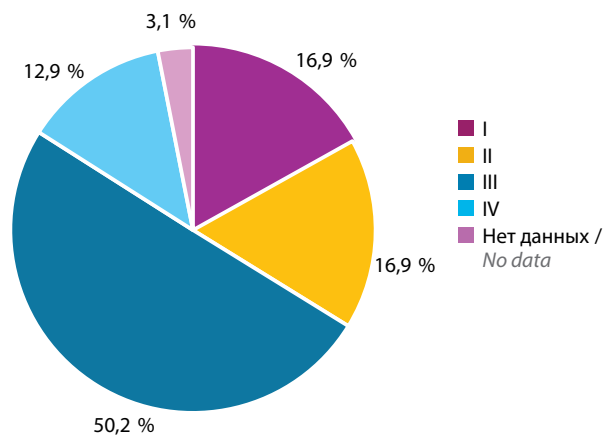


Рис. 2. Распределение пациентов в соответствии с пересмотренной Международной системой стадирования 2022 г.

Fig. 2. Distribution of patients according to the 2022 revised International Staging System

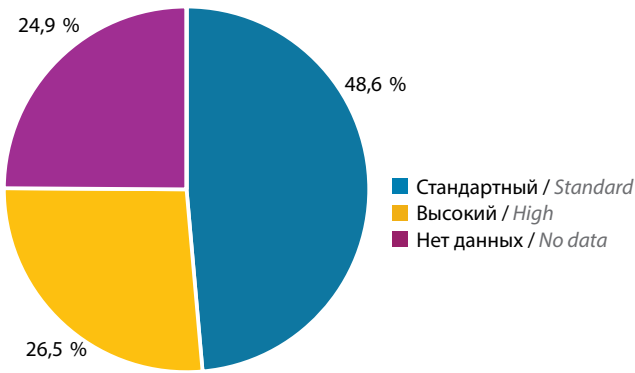


Рис. 3. Распределение пациентов по группам молекулярно-цитогенетического риска по mSMART 3.0 на момент установления диагноза множественной миеломы. Группа высокого риска определена при обнаружении $t(4;14)$, $del(17p)$, амплификации Iq

Fig. 3. Distribution of patients by molecular genetic risk groups according to mSMART 3.0 at the time of multiple myeloma diagnosis. The high-risk group was defined by detection of $t(4;14)$, $del(17p)$, and Iq amplification

Молекулярно-цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на момент установления диагноза выполнено 244 (75,1 %) пациентам с впервые диагностированной ММ; по 81 (24,9 %) пациентам нет первичных данных. Распределение пациентов по группам цитогенетического риска по mSMART 3.0 на момент диагностики ММ представлено на рис. 3. К группе стандартного риска отнесены 158 (48,6 %) больных ММ, высокого — 86 (26,5 %).

Миеломная нефропатия относится к числу жизнеугрожающих и наиболее распространенных осложнений симптоматической ММ. Нарушение функции почек наблюдается у 20–40 % пациентов с впервые диагностированным заболеванием, в 2–4 % случаев манифестация происходит в форме тяжелого острого повреждения почек, требующего проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [12]. Развитие миеломной нефропатии при ММ ассоциировано с повышенным риском ранней летальности, частыми госпитализациями в связи с осложнениями, обусловленными установкой центрального венозного катетера, инфекционными процессами, а также белково-электролитными нарушениями, что в совокупности приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов и увеличению стоимости лечения [13–15].

Согласно данным проведенного анализа, в исследуемой когорте признаки миеломной нефропатии на момент установления диагноза ММ зафиксированы у 94 (28,9 %) больных, а 66 (20,3 %) пациентам требовалось проведение ЗПТ.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим полной (ПР), очень хорошей частичной (ОХЧР) или частичной (ЧР) ремиссии после индукционной терапии, в случае успешного сбора

гемопозитических стволовых клеток рекомендуется выполнение ауто-ТГСК [7].

Аутологичная трансплантация гемопозитических стволовых клеток выполнена 100 (30,8 %) пациентам с ММ, из них 79 (24,3 %) — одиночная, 21 (6,5 %) — тандемная; 225 больным (69,2 %) — не кандидатам на высокодозную химиотерапию ауто-ТГСК не выполняли.

Из общего регистра больных ММ, которым была проведена ауто-ТГСК, 14 (4,3 %) пациентов получали ЗПТ. По результатам контрольного исследования на 100-й день после ауто-ТГСК у всех больных констатировано углубление противоопухолевого ответа. У 8 (57,1 %) пациентов достигнуты почечный ответ и независимость от ЗПТ.

За время наблюдения умерли 48 (14,8 %) пациентов. Основные причины смерти — прогрессирование основного заболевания и инфекционные осложнения.

В 1-й линии терапии у большинства больных ($n = 208$ (64,0 %)) использовали бортезомибсодержащие программы лечения (VCD/VD/VCP); у 62 (19,1 %) — программы с включением леналидомида (VRD/RD/RCD); 12 (3,7 %) больных получили лечение с применением моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб); 15 (4,6 %) — мелфалансодержащие схемы. Другие методы лечения, включая лучевую терапию, использовали у 23 (7,1 %) пациентов. До начала индукционной терапии умерли 5 (1,5 %) больных.

Стратификацию на различные варианты индукционной терапии приводили в соответствии с группами риска по ISS и R2-ISS. Пациенты группы высокого риска получали лечение с включением леналидомида и/или моноклональных антител в 1-й линии терапии.

При использовании бортезомибсодержащих режимов химиотерапии в 1-й линии лечения ПР + ОХЧР достигнуты у 67 (32,2 %) пациентов; ЧР — у 56 (26,9 %); стабилизация опухолевого процесса — у 32 (15,4 %); прогрессирование — у 21 (10,1 %); статус не оценен у 24 (11,5 %); смерть при индукции зарегистрирована у 8 (3,9 %) пациентов.

При применении терапии с включением леналидомида ПР + ОХЧР достигнуты у 28 (45,1 %) больных; ЧР — у 13 (21,0 %); стабилизация — у 5 (8,1 %); прогрессирование — у 3 (4,8 %); статус не оценен у 13 (21,0 %) пациентов.

При применении моноклональных антител ПР + ОХЧР достигнуты у 8 (66,6 %) больных; ЧР — у 2 (16,8 %); прогрессирование — у 1 (8,3 %); статус не оценен у 1 (8,3 %) пациентов.

Данные об эффективности индукционной терапии у пациентов с ММ в зависимости от выбранных режимов лечения представлены в табл. 3.

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 12,6 (0,1–42,8) мес. Показатель 1-летней ОВ достиг 83,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 82,3–85,4); 1-летняя ВБП составила 75,8 % (95 % ДИ 73,9–77,6) (рис. 4).

Таблица 3. Эффективность индукционной терапии у пациентов с множественной миеломой в зависимости от режимов лечения, n (%)
Table 3. Efficacy of induction therapy in multiple myeloma patients depending on treatment regimens, n (%)

Показатель Parameter	Бортезомибсодержащие режимы (n = 208) Bortezomib-containing regimens (n = 208)	Леналидомидсодержащие режимы (n = 62) Lenalidomide-containing regimens (n = 62)	Схемы с включением моноклональных антител (n = 12) Regimens including monoclonal antibodies (n = 12)	Мелфалансодержащие схемы (n = 15) Melphalan-containing regimens (n = 15)	Всего (n = 297) Total (n = 297)
ПР CR	10 (4,8)	10 (16,1)	4 (33,3)	0	24 (8,0)
ОХЧР VGPR	57 (27,4)	18 (29,0)	4 (33,3)	3 (20,0)	82 (27,7)
ЧР PR	56 (26,9)	13 (21,0)	2 (16,8)	2 (13,3)	73 (24,6)
Стабилизация Stabilization	32 (15,4)	5 (8,1)	0	1 (6,7)	38 (12,8)
Прогрессирование Progression	21 (10,1)	3 (4,8)	1 (8,3)	0	25 (8,4)
Смерть Death	8 (3,9)	0	0	0	8 (2,7)
Не оценено Not assessed	24 (11,5)	13 (21,0)	1 (8,3)	9 (60,0)	47 (15,8)

Примечание. ПР — полная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Note. CR — complete remission; VGPR — very good partial remission; PR — partial remission.

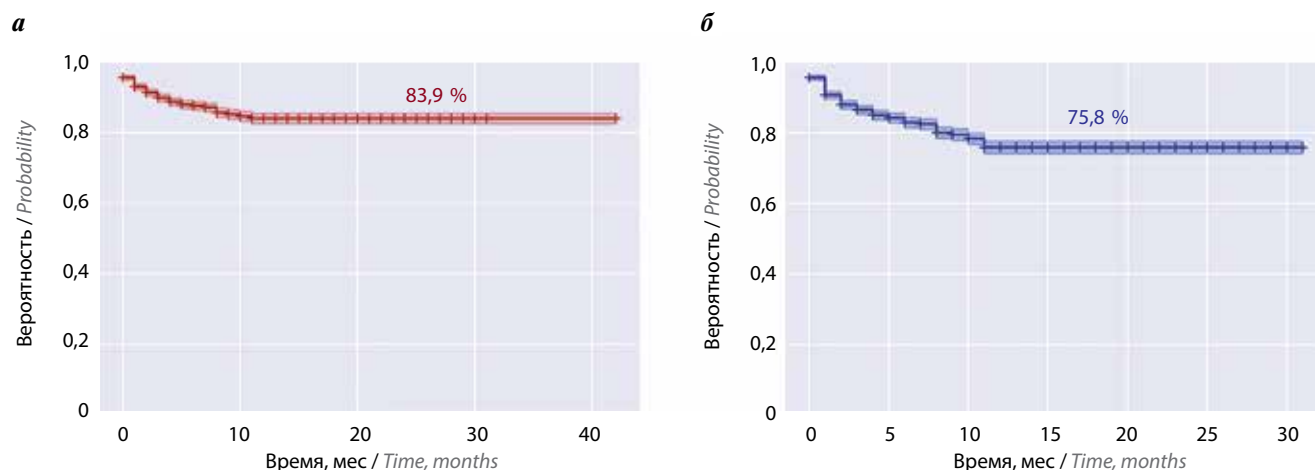


Рис. 4. Однолетняя общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) пациентов с множественной миеломой
Fig. 4. One-year overall survival (a) and progression-free survival (б) of multiple myeloma patients

Результаты анализа данных пациентов, вошедших в регистр, показали эффективность современных подходов к лечению ММ. Продemonстрирована целесообразность использования риск-адаптированной и персонализированной терапии ММ [16–18].

Обсуждение

Результаты исследования на основе анализа данных регистра 325 пациентов с ММ представляют значительный интерес с позиции оценки современных

подходов к диагностике и лечению данного заболевания в условиях реальной клинической практики.

Медиана возраста пациентов (67 лет) полностью соответствует данным глобальных эпидемиологических исследований. Согласно результатам исследования International Agency for Research on Cancer, пик заболеваемости ММ приходится на возрастную группу 65–70 лет [1]. Распределение по полу с преобладанием женщин (54,8 %) также согласуется с данными EUROCARE-5, демонстрирующими сходные гендерные

пропорции в европейской популяции [19]. Полученные результаты также коррелируют с данными Московского онкологического канцер-регистра [5].

Значимым достижением организационного характера следует признать существенное сокращение временного интервала между первичным обращением пациента и установлением диагноза. Медиана продолжительности данного периода составила 2,3 мес, что значительно ниже аналогичных показателей, представленных в международных исследованиях, где временной период до верификации диагноза достигал 4–6 мес [20]. Улучшение диагностических маршрутов, вероятно, является следствием реорганизации системы гематологической помощи в структуре Департамента здравоохранения г. Москвы, включая создание специализированных центров компетенций на базе многопрофильных клиник [21]. Ранняя выявляемость ММ имеет важное значение, так как это основной фактор при достижении ответов на терапию, разрешении почечной недостаточности и увеличении ОВ пациентов с ММ [15, 22].

Распределение по стадиям в нашей когорте (49,5 % с III стадией по Durie–Salmon) демонстрирует улучшение по сравнению с историческими данными 2019 г. и соответствует аналогичным показателям в международных исследованиях [23, 24].

Миеломная нефропатия потенциально обратима, что определяет важность ранней диагностики и незамедлительного начала системной противоопухолевой терапии. Единственным предиктором почечного ответа в проведенном ранее исследовании оказалось время между 1-й процедурой гемодиализа и стартом противоопухолевого лечения [25]. Минимизация интервала от момента диагностики ММ с признаками миеломной нефропатии до начала химиотерапии, ранней высокодозной консолидации с ауто-ТГСК (кандидатам на трансплантацию) позволила достигнуть почечного ответа и независимости от ЗПТ у 57,1 % пациентов [15].

Летальные исходы были связаны в основном с верификацией диагноза на поздних стадиях заболевания ММ, началом химиотерапии в условиях реанимации, сочетанием основного заболевания с тяжелыми инфекционными осложнениями.

Результаты анализа данных пациентов, вошедших в регистр, показали эффективность современных подходов к лечению ММ. Продemonстрирована целесо-

образность использования риск-адаптированной и персонализированной терапии ММ [16–18, 26].

Анализ выживаемости продемонстрировал обнадеживающие результаты, соответствующие современным мировым стандартам лечения ММ. Показатель 1-летней ОВ составил 83,9 % (95 % ДИ 82,3–85,4), что сравнимо с данными крупных международных исследований. Согласно данным метаанализа S.K. Kumar и соавт., 1-летняя ОВ в современных когортах пациентов с ММ варьирует в диапазоне 80–85 % [27]. Особенно значимым представляется тот факт, что столь высокие показатели выживаемости достигнуты в когорте с преобладанием пациентов пожилого возраста (59,7 % – старше 65 лет) и значительной долей распространенных стадий заболевания (62,2 % – с III стадией по ISS).

Не менее важным показателем эффективности терапии является ВБП, которая в нашем исследовании составила 75,8 % (95 % ДИ 73,9–77,6) за 1-й год наблюдения. Этот результат отражает не только непосредственный противоопухолевый эффект терапии, но и способность длительно контролировать заболевание [28].

Ограничением анализа выживаемости является относительно короткий период наблюдения (медиана – 12,6 мес), что не позволяет оценить отдаленные результаты лечения. Однако полученные данные создают основу для дальнейшего проспективного наблюдения за данной когортой пациентов.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность современных методов лечения ММ в реальной клинической практике. Создание клинического регистра позволяет оптимизировать диагностику и лечение, проводить точную стратификацию пациентов по прогностическим группам и оценивать эффективность различных терапевтических подходов. Полученные данные подтверждают целесообразность использования риск-адаптированной и персонализированной терапии, а также необходимость дальнейшего развития специализированной гематологической помощи в рамках многопрофильных медицинских учреждений. Регистр пациентов с ММ – ценный инструмент для мониторинга качества медицинской помощи и планирования ресурсного обеспечения.

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

- Семочкин С.В. Множественная миелома. Клиническая онкогематология 2025;13(1):1–24.
DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-1-24
Semochkin S.V. Multiple myeloma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2020;13(1):1–24. (In Russ.).
DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-1-24
- Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2024;99(9):1802–24. DOI: 10.1002/ajh.27422
- Corre J., Munshi N., Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? Blood 2015;125(12):1870–6. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567370
- Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 02.07.2020 № 677 «О порядке ведения Московского городского канцер-регистра». Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1484.html?ysclid=mhzzodyjkq57239370>
Order of the Moscow Healthcare Department dated July 2, 2020, No. 677 “On the Procedure for Maintaining the Moscow City Cancer Registry”. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1484.html?ysclid=mhzzodyjkq57239370> (In Russ.)
- Wildes T.M., Rosko A., Tuchman S.A. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges. J Clin Oncol 2014;32(24):2531–40. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1028
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Множественная миелома. Клинические рекомендации 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (дата обращения: 01.11.2025)
Ministry of Health of Russia. Multiple myeloma. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2 (accessed 01.11.2025) (In Russ.)
- Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975;36(3):842–54.
DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
- Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015;33(26):2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- D’Agostino M., Cairns D.A., Lahuerta J.J. et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. J Clin Oncol 2022;40(29):3406–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02614
- Mikhael J., Ismaila N., Cheung M.C. et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019;37(14):1228–63.
DOI: 10.1200/JCO.18.02096
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2010;28(33):4976–84.
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.8791
- Haynes R.J., Read S., Collins G.P. et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. Nephrol Dial Transplant 2010;25(2):419–26. DOI: 10.1093/ndt/gfp488
- Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol 2016;34(13):1544–57.
DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
- Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н. Клиническое значение восстановления функции почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология 2019;64(3):283–96.
DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N. et al. Clinical importance of renal recover on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(3):283–96. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
- Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv52–61.
DOI: 10.1093/annonc/mdx096
- Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(12):1685–717.
DOI: 10.6004/jncn.2020.0057
- Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы). Клиническая онкогематология 2025;18(2):153–62. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162
Luchinin A.S., Semenova A.A., Semochkin S.V. Current strategy and principles of multiple myeloma treatment: a literature review. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2025;18(2):153–62. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162
- Sant M., Minicozzi P., Mounier M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(9):931–42.
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7
- Graziani G., Herget G.W., Ihorst G. et al. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) – possible risks and future solutions: retrospective and prospective “Deutsche Studiengruppe MM” (DSMM) and “European Myeloma Network” (EMN) analysis. Leuk Lymphoma 2020;61(4):875–86.
DOI: 10.1080/10428194.2019.1695051
- Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 1334 от 30.12.2021 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «гематология» взрослому населению в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1691.html?ysclid=mi0nbwqy79738441254>
Order of the Moscow Healthcare Department dated December 12, 2021, No. 1334 “On the organization of medical care provision in the field of “Hematology” to the adult population in medical organizations of the Moscow state healthcare system”. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1691.html?ysclid=mi0nbwqy79738441254> (In Russ.)
- Gay F., Larocca A., Wijermans P. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. Blood 2011;117(11):3025–31.
DOI: 10.1182/blood-2010-09-307645
- Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. Терапевтический архив 2019;91(7):83–92.
DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305
Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V., Chernikov M.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2019;91(7):83–92. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305

24. Cowan A.J., Allen C., Barac A. et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1221–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
25. Hutchison C.A., Cockwell P., Reid S. et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):886–95. DOI: 10.1681/ASN.2006080821
26. Chacon A., Leleu X., Bobin A. 30 Years of improved survival in non-transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. *Cancers* 2023;15(7):1929. DOI: 10.3390/cancers15071929
27. Kumar S.K., Rajkumar V., Kyle R.A. et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17046. DOI: 10.1038/nrdp.2017.46
28. Moore K.L.F., Turesson I., Genell A. et al. Improved survival in myeloma patients – a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica* 2023;108(6):1640–51. DOI: 10.3324/haematol.2021.280424

Вклад авторов

Е.Н. Мисюрин: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

Е.Н. Зотина, С.М. Гаджиева, Н.Г. Чернова, Е.А. Каримова, Е.И. Желнова, Е.А. Барях, А.Б. Макешова, Д.С. Марьин, О.Д. Захаров, Т.Н. Толстых, В.Н. Якимец, Е.Ю. Гришина, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.С. Поляков, Р.Ш. Бадаев, Л.О. Хорджасов, А.А. Зинчук, В.И. Кондратьев, О.Л. Кочнева, Д.Д. Иванова, Л.Т. Шимановская, Д.В. Лебедев, З.Т. Саракеева, Н.А. Савосина, К.В. Яцков, Е.А. Мамаева, Э.А. Макунина, М.С. Орлова, М.А. Лысенко, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, О.А. Рукавицын, А.В. Некрасова, Т.А. Семина, М.А. Лысенко: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

E.N. Misyurina: concept and design development, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval; E.N. Zotina, S.M. Gadzhieva, N.G. Chernova, E.A. Karimova, E.I. Zhelnova, E.A. Baryakh, A.B. Makeshova, D.S. Maryin, O.D. Zakharov, T.N. Tolstykh, V.N. Yakimets, E.Yu. Grishina, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.S. Polyakov, R.Sh. Badaev, L.O. Khordzhasov, A.A. Zinchuk, V.I. Kondratev, O.L. Kochneva, D.D. Ivanova, L.T. Shimanovskaya, D.V. Lebedev, Z.T. Sarakaeva, N.A. Savosina, K.V. Yatskov, E.A. Mamaeva, E.A. Makunina, M.S. Orlova, M.A. Lysenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, O.A. Rukavitsyn, A.V. Nekrasova, T.A. Semina, M.A. Lysenko: providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Мисюрин / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 С.М. Гаджиева / S.M. Gadzhieva: <https://orcid.org/0009-0008-3455-493X>
 Н.Г. Чернова / N.G. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>
 Е.А. Каримова / E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>
 Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 Д.С. Марьин / D.S. Maryin: <https://orcid.org/0000-0003-4380-0019>
 О.Д. Захаров / O.D. Zakharov: <https://orcid.org/0009-0000-5408-6944>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
 Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
 М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.С. Поляков / D.S. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0006-9607-6924>
 Р.Ш. Бадаев / R.Sh. Badaev: <https://orcid.org/0000-0002-3593-8635>
 Л.О. Хорджасов / L.O. Khordzhasov: <https://orcid.org/0009-0006-9008-0463>
 А.А. Зинчук / A.A. Zinchuk: <https://orcid.org/0009-0008-9891-0016>
 В.И. Кондратьев / V.I. Kondratev: <https://orcid.org/0009-0006-7984-424X>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
 Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>
 З.Т. Саракеева / Z.T. Sarakaeva: <https://orcid.org/0009-0008-5601-0706>
 Н.А. Савосина / N.A. Savosina: <https://orcid.org/0009-0002-5477-4645>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 Е.А. Мамаева / E.A. Mamaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6350-2847>
 Э.А. Макунина / E.A. Makunina: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>
 М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>
 М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0009-0006-0912-081X>
 О.Н. Котенко / O.N. Kotenko: <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>
 Н.Ф. Фролова / N.F. Frolova: <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>
 О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
 А.В. Некрасова / A.V. Nekrasova: <https://orcid.org/0000-0002-0016-2531>
 Т.А. Семина / T.A. Semina: <https://orcid.org/0009-0007-6301-5516>
 М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>

Эффективность повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

Л.П. Менделеева, Э.З. Иругова, М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, Г.А. Клясова, А.А. Старцев, С.Э. Старченко, С.М. Куликов

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

Контакты: Эльмира Залимхановна Иругова irugova.e@blood.ru

Введение. Терапевтические варианты для пациентов с рецидивирующей множественной миеломой (ММ) после первичной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) могут включать не только современные таргетные препараты, но и повторную ауто-ТГСК.

Цель исследования – изучение эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, определение прогностических факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных после повторной ауто-ТГСК, а также сравнение течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин, медиана возраста 52 года) с ММ, которым выполнены первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения 1-го рецидива заболевания. Оценку эффективности повторной ауто-ТГСК проводили по показателям ВБП и ОВ после нее. Кроме того, при анализе результатов учитывали ВБП от первичной ауто-ТГСК до 1-го рецидива/прогрессирования заболевания.

Результаты. Медиана ВБП после выполнения повторной ауто-ТГСК составила 26 мес, показатели выживаемости были статистически значимо выше у больных группы с ВБП после первичной ауто-ТГСК более 18 мес по сравнению с больными группы с ВБП менее 18 мес (медиана 32 мес против 9 мес).

При оценке ОВ больных после повторной ауто-ТГСК отмечены весьма оптимистичные результаты: медиана ОВ составила 75 мес, 3-летняя выживаемость достигала 82 %, 6-летняя – 70 %.

Повторная ауто-ТГСК не сопровождалась более высоким риском инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК.

Заключение. Повторная ауто-ТГСК может быть безопасно выполнена большинству больных ММ, у которых развился рецидив заболевания после первичной ауто-ТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, повторная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив множественной миеломы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Менделеева Л.П., Иругова Э.З., Соловьев М.В. и др. Эффективность повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2025;20(4):51–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>

Efficacy of second autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

L.P. Mendeleeva, E.Z. Irugova, M.V. Solovlev, M.V. Soloveva, G.A. Klyasova, A.A. Startsev, S.E. Starchenko, S.M. Kulikov

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

Contacts: Elmira Zalikhanovna Irugova irugova.e@blood.ru

Background. Therapeutic options for patients with relapsed multiple myeloma (MM) after primary autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) may include not only modern targeted therapies but also second auto-HSCT.

Aim. To evaluate the efficacy of second auto-HSCT in the treatment of the first MM relapse, to identify prognostic factors influencing progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and to compare the early post-transplantation period following primary and second auto-HSCT.

Materials and methods. This retrospective study included 23 patients (13 men and 10 women, median age 52 years) with MM who underwent primary auto-HSCT as consolidation after induction therapy and second auto-HSCT during the treatment of their first disease relapse. The effect of second auto-HSCT was assessed based on PFS and OS. In addition, the analysis of results also considered the PFS from primary auto-HSCT to the first relapse/disease progression.

Results. The median PFS after second auto-HSCT was 26 months. Survival outcomes were significantly better in patients with a PFS of more than 18 months after primary auto-HSCT compared to those with a PFS of less than 18 months (median 32 months vs 9 months).

Overall survival outcomes after second auto-HSCT were highly encouraging: the median OS was 75 months, with 3-year survival reaching 82 % and 6-year survival – 70 %.

Second auto-HSCT was not associated with a higher risk of infectious complications in the early post-transplant period or a prolonged recovery of blood count parameters compared to primary auto-HSCT.

Conclusion. Based on our results and literature data, second auto-HSCT can be safely performed in most MM patients who have relapsed after primary auto-HSCT.

Keywords: multiple myeloma, second autologous stem cell transplantation, relapsed multiple myeloma, overall survival, progression-free survival

For citation: Mendeleeva L.P., Irugova E.Z., Solovlev M.V. et al. Efficacy of second autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):51–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>

Введение

В лечении множественной миеломы (ММ) за последние 2 десятилетия достигнуты значительные успехи, что привело к улучшению показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [1]. Внедрение в клиническую практику новых таргетных лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты и моноклональные антитела), выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве терапевтического стандарта обеспечили пациентам с ММ качественную, продолжительную жизнь [2, 3].

Однако рецидивы ММ неизбежно случаются у подавляющего большинства больных. Своевременное, адекватно подобранное лечение 1-го рецидива или прогрессирования заболевания может обеспечить глубокий и продолжительный ответ. При выборе тактики терапии необходимо учитывать многие факторы, связанные как с предыдущим лечением, так и с проявлениями заболевания и состоянием самого пациента. Важное значение имеют схема индукционной терапии, глубина и продолжительность достигнутого противоопухолевого ответа, наличие первичной ауто-ТГСК в анамнезе, агрессивное течение рецидива, а также возраст пациента и сопутствующие заболевания.

Большинство пациентов уже на этапе индукционной терапии получают 3-препаратные схемы, включающие 1 (VCD, VMP, PAD) или 2 (VRD, Dara-Rd, Dara-VD) таргетных препарата. В качестве 1-й линии терапии зарегистрированы и 4-компонентные схемы (Dara-VMP). В связи с этим при лечении 1-го рецидива ММ крайне важным является определение рефрактерности опухоли к применявшимся ранее лекарственным препаратам [4].

Одной из наиболее эффективных схем терапии 1-го рецидива ММ является даратумумаб с леналидомидом и дексаметазоном (Dara-Rd): медиана ВБП достигла 44,5 мес [5]. При использовании даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (Dara-Vd) медиана ВБП составила 16,7 мес [6].

В качестве других оптимальных вариантов лечения 1-го рецидива/прогрессирования ММ рассматриваются схемы, включающие карфилзомиб, иксазомиб или элутузумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном. Медиана ВБП после лечения по этим схемам составляла 26,1; 20,6 и 19,4 мес соответственно [7–9].

В случае документированной рефрактерности опухоли к леналидомиду в тактику терапии 1-го рецидива ММ включаются схемы, содержащие анти-CD38 моноклональные антитела и помалидомид. М.А. Dimopoulos и соавт. исследовали эффективность схемы даратумумаба с помалидомидом и дексаметазоном в качестве терапии 1-го рецидива ММ [10]. Медиана ВБП составила 12,4 мес.

В исследовании CANDOR фазы III изучена эффективность карфилзомиба в сочетании с даратумумабом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ [11]. Медиана ВБП при использовании данной 3-препаратной комбинации оказалась более оптимистичной и составила 28,6 мес.

Применение повторной ауто-ТГСК при 1-м рецидиве ММ является объектом многих, преимущественно ретроспективных, одноцентровых работ. В публикациях прошлого десятилетия (2011–2015) представлены результаты исследования эффективности повторных ауто-ТГСК в качестве терапии спасения при 1-м рецидиве. Авторы сообщали о возможности достижения полной и очень хорошей частичной ремиссии заболевания

у 22–48 % больных, медиана ВБП составляла 8,5–15,2 мес [12–15].

В многоцентровом открытом исследовании фазы III BSBMT/UKMF Myeloma X, проводившемся с участием 51 центра Великобритании, 174 пациента в период 1-го рецидива ММ были случайным образом распределены на группы в зависимости от консолидации реиндукционной терапии: либо высокая доза мелфалана с последующим выполнением повторной ауто-ТГСК ($n = 89$), либо пероральный еженедельный прием циклофосфида ($n = 85$) [16]. По результатам работы группа больных с повторной ауто-ТГСК продемонстрировала преимущество в показателях ВБП: медиана 19 мес против 11 мес ($p < 0,05$).

В исследовании N. Yadav и соавт. представлены результаты 15-летнего ретроспективного анализа эффективности повторной ауто-ТГСК при рефрактерно-рецидивирующей ММ после первичной ауто-ТГСК [17]. Авторы подтвердили преимущество повторной ауто-ТГСК перед тактикой традиционной терапии спасения. В группе пациентов, получавших только специфическую терапию противомиеломными препаратами, медиана ВБП составила 14 мес, в то время как после повторной ауто-ТГСК медиана ВБП не достигнута в течение 40 мес ($p = 0,025$).

В работе С. Lemieux и соавт. доказано превосходство выполнения повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ по сравнению с трансплантацией после 2-го или более позднего рецидива: медиана ВБП составила 33 мес против 22 мес ($p = 0,003$) [18]. Кроме того, авторы указывали на значение продолжительности 1-й ремиссии. Так, при длительности ВБП более 36 мес на фоне предшествующей терапии наблюдали наилучшие показатели ВБП: медиана 30 мес против 16 мес в случае ВБП менее 36 мес ($p = 0,01$).

L. Garderet и соавт. также изучали эффективность повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива заболевания в зависимости от длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК [19]. Медиана времени наблюдения составила 61 мес. При длительности ВБП после первичной ауто-ТГСК менее 18 мес медиана ВБП не превышала 8 мес, а при ВБП после первичной ауто-ТГСК 18–36 мес ВБП была равна 14 мес ($p < 0,05$).

Во всех международных рекомендациях (ASTCT, EBMT, BMT CTN, IMWG, EHA-ESMO) к критериям включения повторной ауто-ТГСК в тактику терапии рецидивирующей ММ относятся выполнение ауто-ТГСК на этапе индукционной терапии ММ; в качестве 2-й линии терапии — при достижении ремиссии на реиндукционном этапе; при длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК более 18/36 мес [20, 21].

Поскольку повторная ауто-ТГСК рассматривается целесообразным и эффективным методом лечения 1-го рецидива ММ, отмечается важное значение адекватного сбора CD34⁺-клеток во время их первоначальной мобилизации в количестве, достаточном для выполнения 2 и, возможно, даже 3 ауто-ТГСК [22].

В исследовании Myeloma X зафиксирована вероятность неудачи при ремобилизации CD34⁺-клеток во время рецидива: необходимое количество кроветворных клеток не удалось заготовить у 33 % изначально зарегистрированных пациентов, в результате чего они не были включены в рандомизацию [16].

Аналогичные проблемы отмечены в работе I. Pusic и соавт. [23]. Частота неэффективной ремобилизации CD34⁺-клеток в их наблюдениях достигала 30 %.

Ряд работ посвящен изучению частоты и характера осложнений после первичной и повторной ауто-ТГСК. В исследовании W.I. Gonsalves и соавт. приводятся данные о сходном течении раннего посттрансплантационного периода: медиана времени до восстановления нейтрофилов составила 13 дней после обеих трансплантаций, а тромбоцитов — 15 и 16 дней соответственно [24].

В работе J.A. Burzynski и соавт. восстановление лейкоцитов зафиксировано на 10-й день как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК, однако разница медианы времени восстановления тромбоцитов составила 2 дня (12 против 14) [25]. Также подчеркивается одинаковая частота негематологических осложнений после первичной и повторной ауто-ТГСК [26].

Цель исследования — изучение эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, определение прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ больных после повторной ауто-ТГСК, а также сравнение течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.

Материалы и методы

В период 2008–2024 гг. в отделении высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов НМИЦ гематологии 23 пациентам (13 мужчин и 10 женщин) выполнены первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения 1-го рецидива ММ. Медиана возраста на момент выполнения первичной ауто-ТГСК составила 52 (37–64) года, на момент повторной ауто-ТГСК — 56 (41–66) лет.

В 1-й линии терапии первичная ауто-ТГСК однократно выполнена 18 пациентам, tandemно — 5. Поддерживающую терапию после первичной ауто-ТГСК проводили только у 11 пациентов, при этом на длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК в нашем исследовании она значимо не повлияла. Повторная ауто-ТГСК в качестве лечения иммунохимического рецидива проведена у 11 больных, клинического — у 12. При клиническом варианте рецидива в 10 случаях, помимо повышения содержания плазматических клеток в костном мозге и парапротеина в сыворотке крови или моче, отмечали увеличение размеров или появление новых плазмочитом/остеодеструкций, а в 2 случаях — миеломную нефропатию. Подробная клиническая характеристика больных ММ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование (n = 23)

Table 1. Clinical characteristics of multiple myeloma patients included in the study (n = 23)

Параметр Parameter	Число больных Number of patients	Диапазон значений (медиана) Values range (median)
Ауто-ТГСК в 1-й линии терапии: Auto-HSCT in the 1 st line of therapy:		
однократная single	18	—
тандемная tandem	5	
Противоопухолевый ответ через 100 дней после первичной ауто-ТГСК: Antitumor response 100 days after primary auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	18	—
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	4	
частичная ремиссия partial remission	1	
Поддерживающая терапия после первичной ауто-ТГСК в течение 12 мес: Maintenance therapy after primary auto-HSCT during 12 months:		
бортезомиб bortezomib	5	—
леналидомид lenalidomide	6	
не проводили not performed	12	
Время от первичной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания, мес: Time from primary auto-HSCT to disease relapse/progression, months:		
менее 18 less than 18	4	8–86 (33)
более 18 more than 18	19	
менее 36 less than 36	12	
более 36 more than 36	11	
Вариант рецидива: Relapse type:		
иммунохимический immunochemical	11	—
клинический clinical	12	
Противорецидивная терапия: Relapse therapy:		
1 линия 1 line	16	—
2 линии 2 lines	7	

Время от первичной ауто-ТГСК до повторной, мес Time from primary auto-HSCT to second, months	—	13–108 (57)
Противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК: Antitumor response before second auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	10	—
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	9	
частичная ремиссия partial remission	4	
Режим кондиционирования при повторной ауто-ТГСК: Conditioning regimen for second auto-HSCT:		
мелфалан 140 мг/м ² melphalan 140 mg/m ²	1	—
мелфалан 200 мг/м ² melphalan 200 mg/m ²	22	
Количество перелитых CD34 ⁺ - клеток при повторной ауто-ТГСК, ×10 ⁶ /кг Number of transfused CD34 ⁺ cells during second auto-HSCT, ×10 ⁶ /kg	—	2,61–10,2 (4,7)
Противоопухолевый ответ через 100 дней после повторной ауто-ТГСК: Antitumor response 100 days after second auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	13	—
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	5	
частичная ремиссия partial remission	2	
не оценен (ранние сроки ауто-ТГСК) not assessed (early post-transplant period)	3	
Поддерживающая терапия после повторной ауто-ТГСК в течение 12 мес: Maintenance therapy after second auto-HSCT during 12 months:		
бортезомиб bortezomib	2	—
леналидомид lenalidomide	7	
даратумумаб daratumumab	2	
не проводили not performed	12	
Время от повторной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания, мес Time from second auto-HSCT to disease relapse/progression, months	—	2–95 (26)

Примечание. Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Для повторной ауто-ТГСК в 21 случае использовали криоконсервированные CD34⁺-клетки, заготовленные ранее, перед выполнением первичной трансплантации. Ремобилизацию стволовых кроветворных клеток проводили 2 пациентам по схеме циклофосфамид 4 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг; количество заготовленных CD34⁺-клеток составило 5,22 и 8,45 × 10⁶/кг. Время хранения клеток до выполнения первичной ауто-ТГСК составило 1–8 мес (медиана 3 мес), повторной – 2–115 мес (медиана 61 мес).

Цитогенетический профиль в дебюте/рецидиве ММ исследован лишь у 4 пациентов, поскольку в представленный период этот тест не использовали рутинно.

Эффективность повторной ауто-ТГСК оценивали по показателям ВБП от дня повторной ауто-ТГСК до подтверждения рецидива/прогрессирования ММ или даты последнего контакта с пациентом и ОВ от даты повторной ауто-ТГСК до смерти пациента от любой причины или даты последнего контакта с больным. Кроме того, при анализе результатов учитывали ВБП от первичной ауто-ТГСК до первого рецидива/прогрессирования заболевания.

Сопоставлены частота и характер инфекционных осложнений, а также сроки восстановления показателей лейкоцитов ($\geq 1 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9$ /л без трансфузионной поддержки) после первичной и повторной ауто-ТГСК.

Статистический анализ

Расчеты проводили с использованием Microsoft Excel 7.0 и статистического пакета SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США). ВБП и ОВ оценивали методом Каплана–Майера; для оценки различий между группами использовали *log-rank*-тест, который проверяет гипотезу о равенстве кривых выживаемости. Для анализа влияния факторов на выживаемость применена однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Длительность наблюдения за пациентами от момента диагностики ММ составила 63–190 мес (медиана 149 мес), время наблюдения после повторной ауто-ТГСК – 2–95 мес (медиана 75 мес). Ремиссия заболевания сохранялась у 10 (43 %) больных, прогрессирование/рецидив ММ документированы у 13 (57 %) пациентов. На момент анализа результатов живы 17 (74 %) пациентов, умерли 6 пациентов, 5 из которых – от прогрессирования ММ, 1 – от осложнений COVID-19.

Эффективность повторной ауто-ТГСК в первую очередь оценивалась по показателям ВБП после повторной трансплантации, медиана которой составила 26 мес (рис. 1). Каждый 5-й (21 %) больной был жив более 4 лет без признаков прогрессирования заболевания и без специфической терапии.

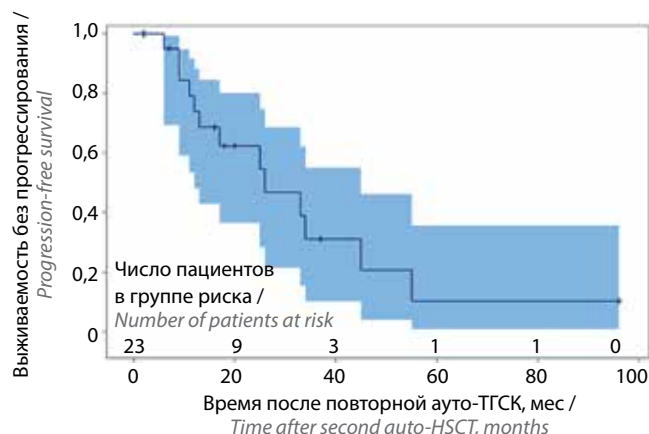


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Fig. 1. Progression-free survival of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Нами проведен анализ возможного влияния на показатели ВБП после повторной ауто-ТГСК таких параметров, как возраст в момент рецидива, число первичных ауто-ТГСК (однократная против тандемной), длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (менее 18 мес против более 18 мес; менее 36 мес против более 36 мес) и глубина противоопухолевого ответа, документированная перед повторной ауто-ТГСК и через 100 дней после ее выполнения (полная ремиссия против очень хорошей частичной ремиссии + частичной ремиссии), вариант рецидива (иммунохимический против клинического), число линий терапии при лечении рецидива ММ, применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК. Ввиду малого объема выборки использовалась однофакторная модель Кокса для каждого признака независимо (табл. 2).

Статистически значимая зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК обнаружена только для параметра «длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК более 18 мес»: отношение рисков 0,04; 95 % доверительный интервал 0,004–0,35; $p\chi^2 = 0,004$.

Далее иллюстрирована зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК от некоторых признаков методом Каплана–Майера (значимость *log-rank*-теста).

Результаты анализа подтвердили зависимость эффективности повторной ауто-ТГСК от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (рис. 2). Так, показатели ВБП были статистически значимо выше у больных группы с 1-й ремиссией более 18 мес по сравнению со 2-й группой (менее 18 мес) (медиана 32 мес против 9 мес; $p < 0,01$).

При сопоставлении длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК в зависимости от продолжительности периода ВБП после первичной ауто-ТГСК менее или более 36 мес не удалось подтвердить статистически значимых различий, однако четко прослеживалась

Таблица 2. Зависимость выживаемости без прогрессирования (ВБП) после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) от исследуемых клинических параметров

Table 2. Dependence of progression-free survival (PFS) after second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) on the clinical parameters studied

Параметр Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	$p\chi^2$
Возраст в момент рецидива Age at relapse	2,4	0,7–7,7	0,2
Число первичных ауто-ТГСК Number of primary auto-HSCT	0,2	0,03–1,6	0,1
Противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК Antitumor response before second auto-HSCT	1,2	0,4–3,6	0,8
Противоопухолевый ответ через 100 дней после повторной ауто-ТГСК Antitumor response 100 days after second auto-HSCT	0,8	0,2–2,6	0,7
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК 18 мес PFS duration 18 months after primary auto-HSCT	0,04	0,004–0,35	0,004
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК 36 мес PFS duration 36 months after primary auto-HSCT	0,35	0,1–1,3	0,1
Вариант рецидива Relapse type	0,6	0,2–1,8	0,3
Число линий терапии при лечении рецидива множественной миеломы Number of therapy lines in the treatment of relapsed multiple myeloma	0,4	0,1–2	0,3
Применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК Use of maintenance therapy after second auto-HSCT	1,3	0,4–4,5	0,6

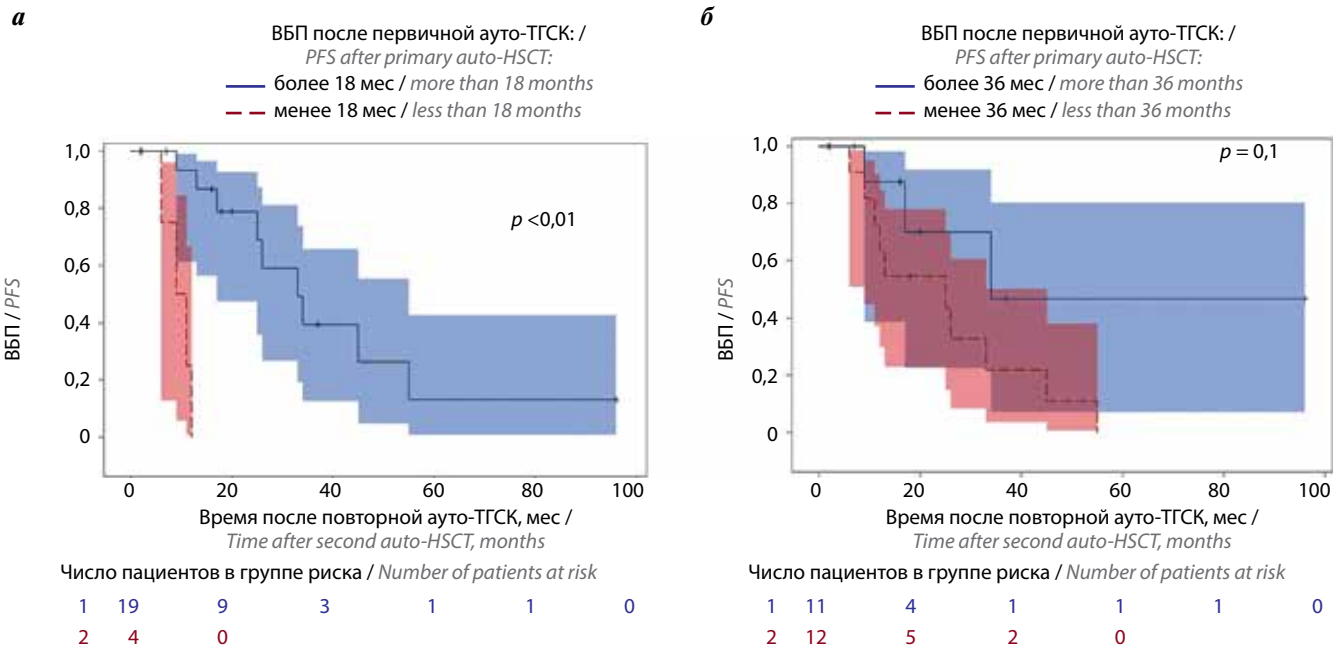


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных множественной миеломой после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК: а – более или менее 18 мес; б – более или менее 36 мес

Fig. 2. Progression-free survival (PFS) of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) depending on the duration of hematologic response after primary auto-HSCT: a – more than 18 or less than 18 months, б – more than 36 or less than 36 months

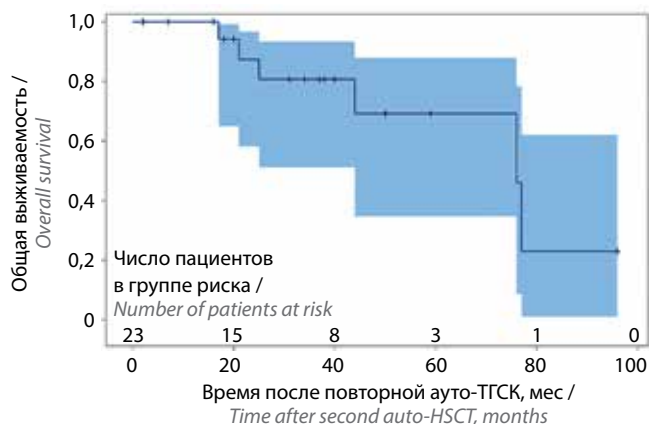


Рис. 4. Общая выживаемость больных множественной миеломой после даты выполнения повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Fig. 4. Overall survival of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Длительность миелотоксического агранулоцитоза не зависела от сроков хранения криоконсервированных CD34⁺-клеток и количества перелитых CD34⁺-клеток при повторной ауто-ТГСК.

Период миелотоксического агранулоцитоза сопровождался различными инфекционными осложнениями (табл. 3). Среди наиболее тяжелых осложнений отмечалась инфекция кровотока: после первичной ауто-ТГСК – у 4 (17 %) пациентов, после повторной – у 6 (26 %). После первичной ауто-ТГСК при микробиологическом исследовании крови на стерильность на фоне фебрильной лихорадки в 75 % случаев выявлены грамположительные возбудители (*Staphylococcus epidermidis* ($n = 2$); *Streptococcus pneumoniae* ($n = 1$)), в 25 % – грамотрицательные (*Escherichia coli* ($n = 1$)).

После повторной ауто-ТГСК данное осложнение повторилось у тех же больных ($n = 4$), однако возбудители были иными: в 67 % случаев – грамположительные микроорганизмы (*S. epidermidis* ($n = 1$); *S. aureus* ($n = 2$); *S. pneumoniae* ($n = 1$)), в 33 % – грамотрицательные (*Moraxella catarrhalis* ($n = 1$); *Klebsiella pneumoniae* ($n = 1$)). У 1 из 23 пациентов после обеих трансплантаций идентифицирован один и тот же возбудитель (*S. epidermidis*).

Пневмония после повторной ауто-ТГСК диагностирована у 6 (26 %) больных, причем у 2 пациентов данное осложнение отмечено и после первичной ауто-ТГСК (возбудитель идентифицировать не удалось).

Наиболее частым осложнением раннего посттрансплантационного периода являлся мукозит ротовой полости разной степени тяжести. Продолжительность течения мукозита составила 7–9 дней (медиана 8 дней) как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК. Однако при повторной ауто-ТГСК мукозиты III–IV степеней развивались реже (22 % против 44 %), вероятно, за счет проведения оральной криотерапии во время введения высоких доз мелфалана [27].

Частота развития некротической энтеропатии после обеих трансплантаций была практически одинаковой: 70 % пациентов после первичной ауто-ТГСК и 83 % после повторной. После восстановления показателей гемограммы клинические проявления мукозита ротовой полости и некротической энтеропатии полностью регрессировали.

Летальность, связанная с ауто-ТГСК, отсутствовала.

Случаев присоединения вторых опухолей, в том числе гематологических (миелодиспластические новообразования, острый миелоидный лейкоз и др.), за период наблюдения у больных не выявлено.

Обсуждение

Высокодозный мелфалан с последующей ауто-ТГСК с середины 1990-х годов считается стандартом терапии 1-й линии для пациентов с ММ в возрасте до 65–70 лет. В. Barlogie и соавт. в своих ранних работах доказали, что ауто-ТГСК может не только повышать ВБП, но и достигать 80 % – вероятности 3-летней ОВ [28]. С тех пор на протяжении более 3 десятилетий ауто-ТГСК твердо сохраняет место в качестве консолидации индукционной терапии, несмотря на возможность использования новых таргетных препаратов на ранних этапах лечения ММ.

Для лечения 1-го и последующих рецидивов заболевания доступны 3- и 4-компонентные схемы, включающие препараты с различным биологическим механизмом действия. При рефрактерном течении ММ применяются CAR-T-клеточные препараты, биспецифические антитела. Тем не менее использование повторной ауто-ТГСК для закрепления противоопухолевого ответа обсуждается исследователями с точки зрения возможного терапевтического подхода у селективной группы больных при лечении 1-го рецидива ММ [29].

В нашем исследовании изучена эффективность повторной ауто-ТГСК, выполненной через 13–108 мес (медиана 57 мес) после первичной ауто-ТГСК у 23 больных ММ. В большинстве (19 из 23) случаев повторная ауто-ТГСК применялась в качестве консолидации 2-й полной или очень хорошей частичной ремиссии.

Медиана ВБП после повторной ауто-ТГСК для всей группы больных составила 26 мес, а для пациентов с сохранявшимся противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК более 18 мес медиана ВБП достигала 32 мес. Полученные результаты оказались сопоставимы с таковыми в случае применения при лечении 1-го рецидива схем, содержащих современные препараты. Однако в клинических исследованиях по изучению эффективности терапии с таргетными препаратами длительность их применения практически равнялась длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК, поскольку лечение проводилось до прогрессирования или его непереносимости. Такой подход сопровождался значительной финансовой токсичностью

Таблица 3. Результаты сопоставления осложнений раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Table 3. Comparison of complications in the early post-transplant period after primary and second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Характер осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, возбудители инфекции Complications in the early post-transplant period, infectious agents	Частота развития осложнений, n (%) Frequency of complications, n (%)	
	после первичной ауто-ТГСК (n = 23) after primary auto-HSCT (n = 23)	после повторной ауто-ТГСК (n = 23) after second auto-HSCT (n = 23)
Инфекция кровотока Bloodstream infection	4 (17)	6 (26)
Грамположительные микроорганизмы: Gram-positive microorganisms: <i>S. epidermidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	3 (13) 2 (9) 1 (4) 0	4 (17) 1 (4) 2 (9) 1 (4)
Грамотрицательные микроорганизмы: Gram-negative microorganisms: <i>E. coli</i> без бета-лактамаз расширенного спектра <i>E. coli</i> without extended spectrum beta-lactamases <i>M. catarrhalis</i> <i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз <i>K. pneumoniae</i> with carbapenemase production	1 (4) 1 (4) 0 0	2 (9) 0 1 (4) 1 (4)
Пневмония: Pneumonia: бронхоальвеолярный лаваж не проводили bronchoalveolar lavage not performed бронхоальвеолярный лаваж проведен: bronchoalveolar lavage performed: ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> DNA нет микроорганизмов no microorganisms	2 (9) 0 2 (9) 0 2 (9)	6 (26) 3 (13) 3 (13) 1 (4) 2 (9)
Herpes simplex 1-го, 2-го типов Herpes simplex types 1, 2	2 (9)	1 (4)
Кандидоз пищевода (<i>Candida albicans</i>) Esophageal candidiasis (<i>Candida albicans</i>)	0	2 (9)
Мукозит ротовой полости: Oral mucositis: III–IV степени III–IV degrees	23 (100) 10 (44)	23 (100) 5 (22)
Некротическая энтеропатия Necrotic enteropathy	16 (70)	19 (83)
Гидраденит Hidradenitis	3 (13)	0

для бюджета и ограничениями для пациентов в связи с частыми посещениями медицинских учреждений. Напротив, после повторной ауто-ТГСК нашим пациентам не назначалась длительная дорогостоящая терапия, а поддерживающая терапия в случае ее назначения продолжалась в течение не более 12 мес, что обеспечивало возможность восстановления физической активности, улучшения качества жизни, возвращения к профессиональной деятельности.

В нашем исследовании не удалось подтвердить статистически значимое влияние достижения полной

ремиссии заболевания перед выполнением повторной ауто-ТГСК или после нее на длительность ВБП после повторной ауто-ТГСК. Однако в работе V.N. Jimenez-Zepeda и соавт. подчеркивается, что достижение по крайней мере очень хорошей частичной ремиссии перед повторной ауто-ТГСК является наиболее важным фактором, связанным со значительным улучшением показателей ВБП и ОВ [30].

Представленная нами группа больных, безусловно, селективирована по возрасту, благоприятному соматическому статусу, достигнутому противоопухолевому

ответу на реиндукционную терапию, отсутствию рефрактерности опухоли. Тем не менее весьма оптимистичные показатели ОВ после повторной ауто-ТГСК (медиана 75 мес) указывают на адекватность и целесообразность применения повторной ауто-ТГСК в качестве консолидации 2-й ремиссии ММ.

Повторная ауто-ТГСК не сопровождалась более высоким риском инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК. По результатам нашего исследования медиана длительности миелотоксического агранулоцитоза после первичной и повторной ауто-ТГСК составила 11 дней, а медиана времени восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов — 14–15 дней. При этом осложнения у пациентов были сходными после обеих ауто-ТГСК, что дает возможность прогнозировать течение повторной трансплантации и разработать профилактические мероприятия. Летальность, связанная с повторной ауто-ТГСК, отсутствовала. Вторичные опухоли не отмечались.

Повторная ауто-ТГСК сопровождается кратковременной токсичностью, экономической эффективностью и высокими шансами сохранения длительной ремиссии без признаков прогрессирования заболевания и специфической терапии. Именно поэтому при обсуждении с пациентами вариантов лечения рецидива заболевания возрастает категория больных, выражающих желание провести короткий интенсивный курс в виде высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией, нежели длительное лечение таргетными препаратами.

Заключение

При изучении публикаций, посвященных повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, не удалось найти результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, где сравнивалась ее эффективность с современными схемами противомиеломной терапии. Крайне сложно определить контрольную группу пациентов, получавших традиционную терапию, которым по каким-либо причинам определен отвод от трансплантационного метода.

При сопоставлении любой интенсивной терапии, включающей как аутологичную, так и аллогенную трансплантацию, присутствует селекция пациентов, учитывающая как лучший, так и худший прогноз.

Тем не менее при анализе собственных результатов и данных литературы установлено, что повторная ауто-ТГСК может быть безопасно выполнена большинству больных ММ, у которых развился рецидив после первичной ауто-ТГСК. При этом важно определить факторы, которые помогли бы предсказать, какие пациенты могут получить максимальную пользу от повторной ауто-ТГСК. Вероятно, именно пациенты с продолжительным ответом после первичной ауто-ТГСК (более 18 мес) могут достичь наилучших показателей ВБП и ОВ. С другой стороны, пациенты с кратковременным противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК не должны рассматриваться для повторной ауто-ТГСК в рецидиве ММ, поскольку ее низкая эффективность не оправдывает значимую токсичность высокодозного мелфалана. И, конечно же, важную роль в отборе пациентов играет наличие заготовленных криоконсервированных клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73
Semochkin S.V. Treatment of double-refractory multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):58–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2022;97(8): 1086–107. DOI: 10.1002/ajh.26590
3. Stadtmauer E.A., Pasquini M.C., Blackwell B. et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol 2019;37(7):589–97. DOI: 10.1200/JCO.18.00685
4. Поддубная И.В., Савченко В.Г., Каприн А.Д. Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Доступно по: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskirekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/>
Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., Kaprin A.D. Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskirekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (In Russ.).
5. Bahlis N.J., Dimopoulos M.A., White D.J. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia 2020;34(7):1875–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6
6. Mateos M.V., Sonneveld P., Hungria V. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(8):509–18. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623
7. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2018;36(8):728–34. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032
8. Avet-Loiseau H., Bahlis N.J., Chng W.J. et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228
9. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoal1505654

10. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
11. Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
12. Singh Abbi K.K., Zheng J., Devlin S.M. et al. Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):468–72. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.677
13. Sellner L., Heiss C., Benner A. et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer* 2013;119(13):2438–46. DOI: 10.1002/cncr.28104
14. Shah N., Ahmed F., Bashir Q. et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2012;118(14):3549–55. DOI: 10.1002/cncr.26662
15. Blimark C., Veskovski L., Westin J. et al. Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2011;87(2):117–22. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01634.x
16. Cook G., Ashcroft A.J., Cairns D.A. et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(7):e340–51. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30049-7
17. Yadav N., Mirgh S.P., Aggarwal M. et al. Second stem cell transplantation for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma after first autologous stem cell transplant: a 15-year retrospective institutional analysis. *Indian J Cancer* 2023;60(3):316–24. DOI: 10.4103/ijc.IJC_272_21
18. Lemieux C., Muffly L.S., Iberri D.J. et al. Outcomes after delayed and second autologous stem cell transplant in patients with relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(11):2664–71. DOI: 10.1038/s41409-021-01371-1
19. Garderet L., Iacobelli S., Koster L. et al. Outcome of a salvage third autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(7):1372–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.035
20. Giral S., Garderet L., Durie B. et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2039–51. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016
21. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000528
22. Giral S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):295–308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013
23. Pusic I., Jiang S.Y., Landua S. et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(9):1045–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004
24. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Lacy M.Q. et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):568–73. DOI: 10.1038/bmt.2012.183
25. Burzynski J.A., Toro J.J., Patel R.C. et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(9):1442–7. DOI: 10.1080/10428190903085936
26. Bicsko R.R., Nyilas R., Szasz R. et al. The efficacy and safety of second salvage autologous transplantation in myeloma patients. *Pathol Oncol Res* 2024;30:1611851. DOI: 10.3389/pore.2024.1611851
27. Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г. и др. Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите ротовой полости у больных множественной миеломой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2024;4:62–8. DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
- Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г. et al. Pain syndrome and mental disorders in patients with multiple myeloma and post-transplantation oral mucositis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestrnik = Kremlin Medicine Journal* 2024;4:62–8. (In Russ.). DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
28. Barlogie B., Gahrton G. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1991;7(2):71–9.
29. Devarakonda S., Efebera Y., Sharma N. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancers* 2021;13(4):863. DOI: 10.3390/cancers13040863
30. Jimenez-Zepeda V.H., Mikhael J., Winter A. et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(5):773–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.044

Вклад авторов

Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование и окончательное одобрение статьи;
Э.З. Иругова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных;
М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, А.А. Старцев: получение данных для анализа;
Г.А. Клясова: интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
С.Э. Старченко, С.М. Куликов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.P. Mendeleeva: concept development, data analysis, article editing, final article approval;
E.Z. Irugova: concept and design development, review of publications, data analysis;
M.V. Solovlev, M.V. Soloveva, A.A. Startsev: obtaining data for analysis;
G.A. Klyasova: data interpretation, article writing and editing;
S.E. Starchenko, S.M. Kulikov: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>
М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

А.А. Старцев / A.A. Startsev: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>
С.Э. Старченко / S.E. Starchenko: <https://orcid.org/0009-0009-0930-5699>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>



Bridge-терапия перед CAR-T при неходжкинских лимфомах: необходимость и влияние на исходы

Р.Р. Абдурашидова, Я.К. Мангасарова, А.А. Садреева, К.А. Акежева, Д.С. Белкина,
А.В. Боголюбова, О.А. Алешина

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

Контакты: Ольга Александровна Алешина dr.gavrilina@mail.ru

У пациентов с агрессивными быстро прогрессирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами окно ожидания между лейкоцитаферезом и инфузией Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) сопряжено с риском клинического ухудшения, прогрессирования и, следовательно, неполучения терапии. Bridge-терапия (BT) призвана увеличить вероятность инфузии, а также уменьшить опухолевую нагрузку, что коррелирует с лучшими исходами после CAR-T. Несмотря на широту используемых подходов (лучевая терапия, полатузумаб-содержащие схемы, биспецифические антитела, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, глюкокортикостероиды), BT назначается по усмотрению лечащего врача.

Цель работы – систематизировать доступные данные об эффективности и безопасности различных вариантов BT, оценить ее влияние на исходы CAR-T-терапии неходжкинских лимфом.

Bridge-терапия – любой вариант противоопухолевой терапии, проводимой после лейкоцитафереза и до лимфодеплеции в целях стабилизации заболевания и/или уменьшения объема опухоли перед инфузией CAR-T-клеток. BT позволяет улучшить результаты при ожидании CAR-T и необходимости дополнительной редукции опухолевой массы.

Ключевые слова: bridge-терапия, CAR-T, неходжкинская лимфома, рецидив, рефрактерность, полатузумаб ведотин, биспецифическое антитело, лучевая терапия, ингибитор тирозинкиназы Брутона

Для цитирования: Абдурашидова Р.Р., Мангасарова Я.К., Садреева А.А. и др. Bridge-терапия перед CAR-T при неходжкинских лимфомах: необходимость и влияние на исходы. Онкогематология 2025;20(4):63–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>

Bridging therapy prior to CAR-T in non-Hodgkin lymphomas: rationale and impact on outcomes

R.R. Abdurashidova, Ya. K. Mangasarova, A.A. Sadreeva, K.A. Akezheva, D.S. Belkina, A.V. Bogolyubova, O.A. Aleshina

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

Contacts: Olga Aleksandrovna Aleshina dr.gavrilina@mail.ru

In patients with aggressive, rapidly progressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (NHL), the waiting window between leukapheresis and infusion of chimeric antigen receptor (CAR) T-cells carries a risk of clinical deterioration, disease progression, and dropout from therapy. Bridging therapy (BT) aims to maintain disease control until infusion and to reduce tumor burden – factors that are both associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy. Despite the wide range of approaches used (radiation therapy, polatuzumab-based regimens, bispecific antibodies, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, and glucocorticoids), BT is prescribed at the discretion of the attending physician.

Aim – to systematize available data on the efficacy and safety of different BT options and to assess their impact on outcomes of CAR T-cell therapy in non-Hodgkin lymphomas.

Bridging therapy is defined as any antitumor therapy administered after leukapheresis and before lymphodepletion with the goal of stabilizing disease or reducing tumor burden prior to CAR T-cell infusion.

Keywords: bridging therapy, CAR T-cell therapy, non-Hodgkin lymphoma, relapse, refractory disease, polatuzumab vedotin, bispecific antibody, radiation therapy, Bruton's tyrosine kinase inhibitor

For citation: Abdurashidova R.R., Mangasarova Ya.K., Sadreeva A.A. et al. Bridging therapy prior to CAR T in non-Hodgkin lymphomas: rationale and impact on outcomes. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):63–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>

Введение

Современные достижения в лечении неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых во многом стали возможны благодаря интеграции педиатрических протоколов в реальную клиническую практику [1, 2]. Риск-адаптированный принцип интенсивных блоковых схем позволил достичь показателя выживаемости больных лимфомой Беркитта в 88 % [3]. Тем не менее рецидивы и рефрактерные формы (р/р) НХЛ представляют собой нерешенную терапевтическую проблему, при которой применение всего арсенала таргетных и трансплантационных методов оказывается неэффективным [4, 5].

Терапия с применением Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) постепенно становится стандартом лечения р/р В-клеточных НХЛ, расширяя терапевтические возможности для пациентов с неблагоприятным прогнозом, особенно при неэффективности 1 и более предшествующих линий терапии [6–9].

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), CAR-T-терапия при агрессивных крупноклеточных лимфомах — диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), лимфоме высокой степени злокачественности, первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфоме и трансформированной фолликулярной лимфоме — показана со 2-й линии у пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания или при рецидиве в течение 12 мес после 1-й линии терапии; в остальных случаях — с 3-й линии и позже. При фолликулярной лимфоме цитологических типов 1–3А CAR-T применяется с 3-й линии терапии; при мантийноклеточной лимфоме — в 3-й и более поздних линиях, как правило после ингибиторов тирозинкиназы Брутона [10, 11].

Согласно российским клиническим рекомендациям, CAR-T-терапия показана пациентам старше 18 лет с р/р формами агрессивных В-клеточных лимфом после неэффективности как минимум 2 линий системной терапии [12]. У больных с мутацией *TP53* и первичной рефрактерностью допускается более раннее использование — в составе 2-й линии [12]. Для фолликулярной лимфомы CAR-T рекомендуется как минимум после 2 линий системной терапии [13, 14]. При мантийноклеточной лимфоме CAR-T рассматривается в рецидиве/после 2 и более линий, но для подгруппы высокого риска с мутацией *TP53* допустима консолидация CAR-T уже в 1-й линии [15].

Эффективность анти-CD19 CAR-T при НХЛ продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях (табл. 1). В последние годы CAR-T-терапия активно изучается у больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток вследствие возраста, соматического статуса. Во 2-й линии у таких больных анти-CD19

CAR-T-клетки применялись в исследованиях ALYCANTE (аксикабтаген цилолейсел) и PILOT (лисокабтаген маралейсел) [16, 17]. Хотя результаты проведения CAR-T-терапии у пациентов с р/р НХЛ выглядят обнадеживающими даже в крайне неблагоприятных группах, данные длительного наблюдения и реальной клинической практики показывают, что более половины больных в течение 12 мес после инфузии Т-клеток нуждаются в последующей терапии, а при раннем прогрессировании после CAR-T прогноз остается неблагоприятным [18–21]. Это смещает акцент на восприятие CAR-T-терапии как планируемого этапа комбинированного лечения, а не излечивающего подхода в режиме монотерапии.

Один из способов повысить полноту и длительность ответов на CAR-T-терапию — проведение bridge-терапии (BT) в интервале между лейкоцитаферезом и лимфодеплецией, направленной на достижение полного или частичного ответа до инфузии CAR-T-клеток [22]. Однако подходы к использованию BT дискуссионны и не стандартизированы. В крупных исследованиях условия применения BT существенно различались: от полного запрета до использования различных схем, в том числе многокомпонентных (см. табл. 1).

В отличие от традиционных схем лечения, CAR-T-терапия характеризуется сложной логистикой и многоэтапностью: проведение лейкоцитафереза с заготовкой аутологичных Т-клеток, их *ex vivo* генетическая модификация и экспансия, формуляция препарата, а также последующая лимфодеплетирующая химиотерапия перед инфузией (рис. 1). Производство CAR-T-препарата требует значительного времени, особенно при использовании коммерческих платформ, где время от лейкоцитафереза до введения клеточного продукта (от вены к вене) аутологичных CAR-T-клеток даже в рамках клинических исследований занимает 3–5 нед (см. табл. 1) [23]. В этот промежуток BT может быть необходима для контроля опухоли, лечения и профилактики осложнений заболевания. Так, в исследовании BELINDA медианное время от лейкоцитафереза до инфузии клеточного продукта составило 52 дня; при этом 25,9 % пациентов не получили препарат, в том числе вследствие прогрессирования заболевания и ухудшения состояния [24]. Реальные клинические данные показывают сопоставимые потери: 10–20 % кандидатов на CAR-T-терапию не достигают инфузии преимущественно из-за клинического ухудшения на фоне прогрессирования [25, 26]. Кроме BT, сокращению таких потерь может способствовать децентрализованное производство CAR-T-клеток непосредственно в медицинском учреждении, где проводится терапия, позволяющее упростить логистику и сократить время от лейкоцитафереза до введения готового препарата [27].

Таким образом, BT перед проведением CAR-T-терапии решает 2 ключевые задачи. Во-первых, у пациентов

Таблица 1. Ключевые исследования CAR-T при В-клеточных неходжкинских лимфомах и использования bridge-терапии
Table 1. Key studies of CAR-T in B-cell non-Hodgkin lymphomas and the use of bridging therapy

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, n (%) Infusion/ apheresis, n (%)	Ме времени от афереза до инфузии (диапазон), дней Me time from apheresis to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заболевание Disease	ЧОО/ПО, % POR/CR, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
S.S. Neelapu и соавт., 2017; 2023 [6, 28] S.S. Neelapu et al., 2017; 2023 [6, 28]	ZUMA-1 (1/2)	101/111 (91)	28 (17–72)	axi-cel	0	ДВКЛ, ПМВКЛ, тФЛ DLBCL, PMBCL, tFL	82/54	MeH 63,1 мес; MeOV 25,8 мес; OV 5 лет – 42,6 %; BCC 5 лет – 51 %; сохраненный ответ – 31 % MeO 63,1 months; MeOS 25,8 months; 5 years OS – 42.6 %; 5 years DSS – 51 %; maintained response – 31 %
M. Wang и соавт., 2020; 2023; 2024 [29–31] M. Wang et al., 2020; 2023; 2024 [29–31]	ZUMA-2 (1/2)	68/74 (92)	27 (15–134)	brexu-cel	37 (ГКС, ИБТК) 37 (GCS, iBTK)	МКЛ MCL	93/67	MeH 35,6 мес; MeOV 46,6 мес; MeБПВ 25,8 мес MeO 35.6 months; MeOS 46.6 months; MePFS 25.8 months
S.J. Schuster и соавт., 2019; 2021 [7, 32] S.J. Schuster et al., 2019; 2021 [7, 32]	JULIET (2)	115/167 (69)	54 (30–92)	tisa-cel	92 (ПХТ ¹) 92 (PCT ¹)	ДВКЛ DLBCL	53/45	MeH 40,3 мес; MeOV 11,1 мес; OV 3 года – 36 %; MeБПВ 2,9 мес; БПВ 2 года – 33 % MeO 40.3 months; MeOS 11.1 months; 3 years OS – 36 %; MePFS 2.9 months; 2 years PFS – 33 %
J.S. Abramson и соавт., 2020; 2024 [8, 33] J.S. Abramson et al., 2020; 2024 [8, 33]	TRANSCEND NHL 001	269/344 (78)	37 (27–224)	liso-cel	59 (ПХТ ²) 59 (PCT ²)	ДВКЛ, НГВСЛ, ПМВКЛ, тФЛ, ФЛ 3Б DLBCL, HGBCL, PMBCL, tFL, FL 3B	73/53	MeH 19,9 мес; MeOV 27,3 мес; MeБПВ 6,8 мес; OV/БПВ/ВСС 2 года – 50,5/40,6/49,5 % MeO 19.9 months; MeOS 27.3 months; MePFS 6.8 months; 2 years OS/PFS/DSS – 50.5/40.6/49.5 %
C.A. Jacobson и соавт., 2022; S.S. Neelapu и соавт., 2024 [34, 35] C.A. Jacobson et al., 2022; S.S. Neelapu et al., 2024 [34, 35]	ZUMA-5 (2)	148/153	~28	axi-cel	4 (ПХТ ³) 4 (PCT ³)	ФЛ (n = 124); ЛМЗ (n = 24) FL (n = 124); MZL (n = 24)	92/74	MeH 41,7 мес (ФЛ)/31,8 мес (ЛМЗ); MeБСВ 40,2 мес; БСВ 3 года – 54 %; MeOV н. д.; OV 3 года – 75 % MeO 41.7 months (FL)/31.8 months (MZL); MeEFS 40.2 months; 3 years EFS – 54 %; MeOS n. a.; 3 years OS – 75 %
N.H. Fowler и соавт., 2022; M. Dreyling и соавт., 2024 [36, 37] N.H. Fowler et al., 2022; M. Dreyling et al., 2024 [36, 37]	ELARA (2)	97/98 (99)	39 (27–145)	tisa-cel	45 (ПХТ ⁴) 45 (PCT ⁴)	ФЛ FL	86/69	MeH 29 мес; MeOV н. д.; OV 2 года – 87,7 %; MeБПВ н. д.; БПВ 2 года – 57,4 % MeO 29 months; MeOS n. a.; 2 years OS – 87.7 %; MePFS n. a.; 2 years PFS – 57.4 %

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, n (%) Infusion/ apheresis, n (%)	Ме времени от афереза до инфузии (диапазон), дней Me time from apheresis to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заболевание Disease	ЧОО/ПО, % POR/CR, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
F.L. Locke и соавт., 2022 [38] F.L. Locke et al., 2022 [38]	ZUMA-7 (3)	170/180 (94)	29 (27–34)	axi-cel	36 (ГКС) 36 (GCS)	ДВКЛ (n = 359: axi-cel – 180; ПХТ – 179) DLBCL (n = 359: axi-cel – 180; PCT – 179)	83/65 vs 50/32	MeH 24,9 мес ($p < 0,05$); axi-cel: ОВ 3 года – 61 %; МеБСВ 8,3 мес; БСВ 2 года – 41 %; ПХТ: ОВ 3 года – 52 %; МеБСВ 2 мес; БСВ 2 года – 16 % MeO 24,9 months ($p < 0,05$); axi-cel: 3-year OS – 61 %; MeEFS 8,3 months; 2-year EFS – 41 %; PCT: 3-year OS – 52 %; MeEFS 2 months; 2-year EFS – 16 %
F. Morschhauser и соавт., 2024 [39] F. Morschhauser et al., 2024 [39]	TRANSCEND FL (2)	130/139 (94)	49 (41–55)	liso-cel	38 (ПХТ5) 38 (PCT5)	ФЛ FL	97/94	MeH 18,9 мес; MeOV н. д.; ОВ 1 год – 93 %; МеБПВ н. д.; БПВ 1 год – 83 % MeO 18,9 months; MeOS n. a.; 1 year OS – 93 %; MePFS n. a.; 1 year PFS – 83 %
M. Kamdar и соавт., 2025; J.S. Abramson и соавт., 2023 [40–42] M. Kamdar et al., 2022; 2025; J.S. Abramson et al., 2023 [40–42]	TRANSFORM (3)	89/92 (97)	36 (25–91)	liso-cel	63 (ПХТ6) 63 (PCT6)	ДВКЛ (n = 184: liso-cel – 92; ПХТ – 92) DLBCL (n = 184: liso-cel – 92; PCT – 92)	87/74 vs 49/43	MeH 33,9 мес ($p < 0,05$); liso-cel: MeOV н. д.; МеБПВ: н. д.; ОВ 3 года – 63 %; БПВ 3 года – 51 %; ПХТ: MeOV н. д.; МеБПВ 6,2 мес; ОВ 3 года – 52 %; БПВ 3 года – 26,5 % (66 % получили liso-cel) MeO 33,9 months ($p < 0,05$); liso-cel: MeOS: n. a.; MePFS: n. a.; 3-year OS – 63 %; 3-year PFS – 51 %; PCT: MeOS n. a.; MePFS 6,2 months; 3-year OS – 52 %; 3-year PFS – 26,5 % (66 % received liso-cel)
M.R. Bishop и соавт., 2022 [24] M.R. Bishop et al., 2022 [24]	BELINDA (3)	155/162 (96)	52 (31–135)	tisa-cel	83 (ПХТ7) 83 (PCT7)	ДВКЛ, ПМБВКЛ, тФЛ (n = 322: tisa-cel – 162; ПХТ – 160) DLBCL, PMBCL, tFL (n = 322: tisa-cel – 162; PCT – 160)	46/28 vs 43/27	MeH 10 мес; MeOV н. д.; МеБСВ 3 мес в обеих группах (ОР 1,07 (95 % ДИ 0,82–1,40); $p = 0,61$) (50,6 % из группы ПХТ в дальнейшем перешли на tisa-cel) MeO 10 months; MeOS n. a.; MePFS 3 months in both groups (HR 1.07 (95 % CI 0.82–1.40); $p = 0.61$) (50.6 % of the PCT group subsequently switched to tisa-cel)

Окончание табл. 1
End of table 1

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, n (%) Infusion/ apheresis, n (%)	Ме времени от афереза до инфузии (диапазон), дней Me time from apheresis to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заболевание Disease	ЧОО/ПО, % POR/CR, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
-----------------------	---	--	---	------------------------	---	------------------------	------------------------	--

Примечание. Ме — медиана; ЧОО — частичный объективный ответ; ПО — полный ответ; axi-cel (axicabtagene ciloleucel) — аксикабтаген цилолеуцел; tisa-cel (tisagenlecleucel) — тисагенлеклеуцел; iso-cel (isocabtagene maraleucel) — лисокабтаген маралеуцел; brexi-cel (brexiscabtagene autoleucel) — брекискабтаген аутолеуцел; ГКС — глюкокортикостероид; иБТК — ингибитор тирозинкиназы Брутона; ПХТ — полихимиотерапия; ПХТ¹ — комбинация ритуксимаба, гемцитабина, этопозида, глюкокортикостероидов, циклофосфамида, брентуксимаба ведотина, ибрутиниба; ПХТ² — комбинация ритуксимаба, гемцитабина, оксалиплатина, этопозида, ифосфамида, бендамустина, леналидомида, брентуксимаба ведотина, ибрутиниба; ПХТ³ — комбинация глюкокортикостероидов, ритуксимаба, бендамустина, циклофосфамида, карбоплатина, митоксантрона, винкристина, облучение; ПХТ⁴ — ритуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин; ПХТ⁵ — R-ICE, R-DHAP, R-GDP; ПХТ⁶ — R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx; ДВКЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома; тФЛ — трансформированная фолликулярная лимфома; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; HG BCL — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности; ФЛ 3Б — фолликулярная лимфома цитологического типа 3Б; ФЛ — фолликулярная лимфома; ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны; МеН — медиана наблюдения; ОБ — общая выживаемость; ВСС — выживаемость, специфичная для заболевания, исключая случаи смерти, не связанные с прогрессированием заболевания; БПВ — беспрогрессирующая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; н. д. — не достигнуто; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Note. Me — median; POR — partial objective response; CR — complete response; axi-cel — axicabtagene ciloleucel; tisa-cel — tisagenlecleucel; iso-cel — isocabtagene maraleucel; brexi-cel — brexiscabtagene autoleucel; GCS — glucocorticosteroid; iBTK — Bruton tyrosine kinase inhibitor; PCT — polychemotherapy; PCT¹ — combinations of rituximab, gemcitabine, etoposide, glucocorticosteroids, cyclophosphamide, bendamustine, lenalidomide, brentuximab vedotin, ibrutinib, PCT² — combinations of rituximab, gemcitabine, oxaliplatin, glucocorticosteroids, bendamustine, lenalidomide, brentuximab vedotin, ibrutinib, PCT³ — rituximab, gemcitabine, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin, mitoxantrone, cyclophosphamide, bendamustine, vincristine, bendamustine, radiation therapy; PCT⁴ — rituximab + gemcitabine + oxaliplatin; PCT⁵ — R-ICE, R-DHAP, R-GDP; PCT⁶ — R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; tFL — transformed follicular lymphoma; MCL — mantle cell lymphoma; HG BCL — high-grade B-cell lymphoma; FL 3B — follicular lymphoma, cytologic type 3B; FL — follicular lymphoma; MeO — median follow-up; OS — overall survival; DSS — disease-specific survival, excluding deaths not related to disease progression; PFS — progression-free survival; EFS — event-free survival; n. a. — not achieved; HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

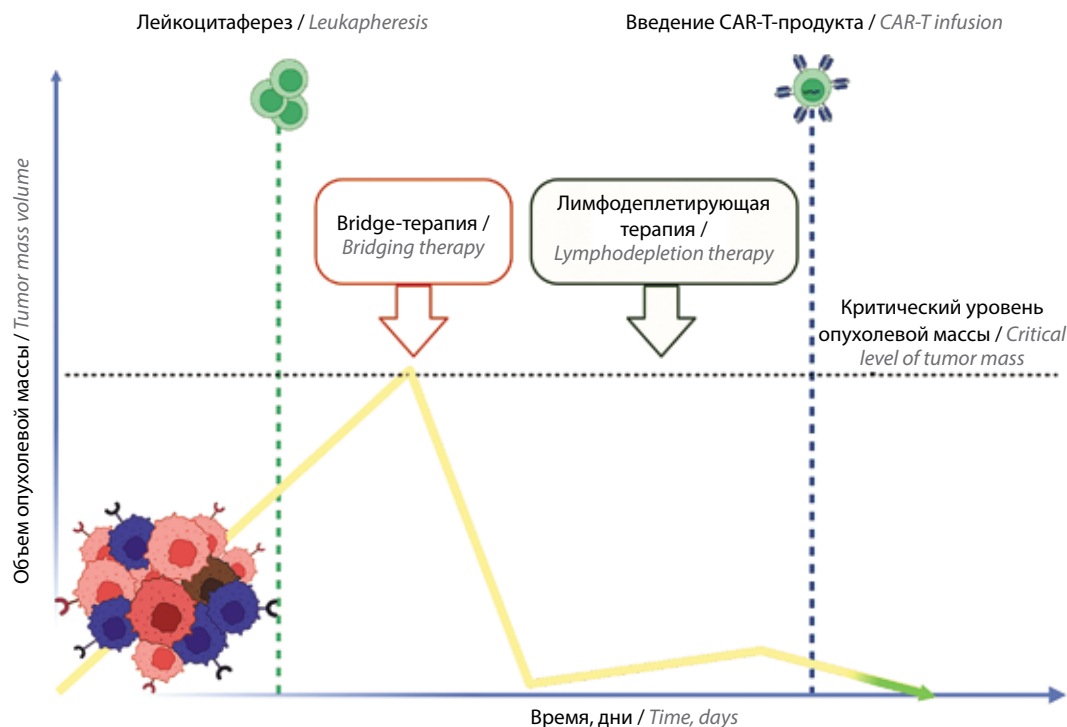


Рис. 1. Этапы проведения CAR-T-терапии (схема создана с использованием сервиса BioRender.com)

Fig. 1. Stages of CAR-T therapy (diagram created using the BioRender.com service)

с агрессивными и быстро прогрессирующими В-клеточными НХЛ она обеспечивает терапевтическое окно, необходимое для завершения производства клеточного продукта и подготовки к инфузии. Во-вторых, ВТ способствует снижению опухолевой массы, что, в свою очередь, может повысить эффективность CAR-T-клеточной терапии.

В международной клинической практике ВТ рассматривается как неотъемлемый этап лечения при применении коммерческих CAR-T-препаратов. Согласно данным NCCN, ВТ проводится по клиническим показаниям на этапе ожидания/производства CAR-T. Рекомендуется проведение 1–2 циклов одной из системных программ, включающих ДНА-платину ± ритуксимаб, GDP ± ритуксимаб, GemOx ± ритуксимаб, ICE ± ритуксимаб, полатузумаб ведотин ± ритуксимаб ± бендамустин; в отдельных случаях может рассматриваться локальная лучевая терапия (ЛТ) [10]. В рекомендациях Европейского общества трансплантации крови и костного мозга и Европейской гематологической ассоциации подчеркивается необходимость планирования ВТ в тесном взаимодействии с центром, осуществляющим проведение CAR-T-терапии, особенно в случаях значительного временного интервала между лейкоцитаферезом и инфузией клеток [43]. Рекомендовано начинать ВТ после лейкоцитафереза; при этом большинство протоколов не допускают ее проведение в течение 2 нед до лимфодеплеции, чтобы обеспечить адекватное гематологическое восстановление и избежать возможного угнетающего влияния цитостатиков на количество и функциональную актив-

ность Т-клеток [44]. В российских клинических рекомендациях допускается использование ЛТ в качестве ВТ для контроля заболевания до инфузии CAR-T-клеток [12].

Как в клинических исследованиях, так и в реальной практике отсутствуют единые стандарты проведения ВТ. Решение о ее назначении, как правило, принимается индивидуально лечащим врачом. При этом существуют различия в критериях отбора пациентов, частоте применения, выборе режимов и определении оптимального тайминга относительно лейкоцитафереза и лимфодеплетирующей терапии. Такая вариативность затрудняет прямое сопоставление результатов исследований и формирование унифицированных рекомендаций.

В настоящем обзоре представлены и систематизированы доступные данные об эффективности и безопасности ВТ, обсуждаются критерии отбора пациентов с НХЛ, а также рассматриваются основные типы ВТ и принципы их выбора.

Безопасность и эффективность bridge-терапии

Варианты ВТ включают ЛТ, иммуно-, химио- и/или таргетную терапию, а также их комбинации. Выбор режима ВТ не стандартизирован и, как правило, определяется индивидуально с учетом времени до инфузии CAR-T-клеток, скорости прогрессирования заболевания, тяжести состояния пациента и предшествующей терапии. Также важно учитывать риск цитопении и инфекционных осложнений на фоне ВТ,

которые могут отсрочить начало лимфодеплеции или инфузии CAR-T-клеток.

В ретроспективном исследовании 2023 г. ($n = 375$) показано, что проведение ВТ безопасно, а достижение частичного или полного ответа на ее этапе ассоциировано со снижением риска прогрессирования/смерти после анти-CD19 CAR-T на 42 % [22]. Результаты некоторых других работ не столь однозначны. В ретроспективном исследовании с участием когорты пациентов с р/р ДВКЛ, получавших аксикабтаген цилолейцел ($n = 276$), ВТ на основе химиотерапии (платино-/гемцитабинсодержащие режимы), ассоциировано со значительно худшими показателями общей выживаемости (ОВ) по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших ВТ ($p = 0,001$) [45]. Сходные результаты получены в другой многоцентровой когорте, получавшей аксикабтаген цилолейцел ($n = 148$) [46]. Однако при прямом сравнении групп следует помнить, что пациенты с изначально неблагоприятным прогнозом чаще получали ВТ, что могло повлиять на интерпретацию результатов [45, 46]. Противоречивость данных подчеркивает сложность оценки роли ВТ, что свидетельствует о необходимости ее дальнейшего изучения в рамках стандартизированных проспективных исследований.

Накопленные данные ретроспективных и многоцентровых когорт показывают, что ключевыми факторами благоприятных исходов после CAR-T являются достижение частичного или полного ответа к моменту лимфодеплеции и соблюдение оптимального тайминга, тогда как вид ВТ имеет второстепенное значение и должен определяться с учетом нозологической формы, опухолевой нагрузки и переносимости терапии [22, 47].

Лучевая терапия

Лучевая терапия в качестве ВТ позволяет быстро уменьшить объем опухолевой массы, облегчить симптомы заболевания или снизить угрозу органной дисфункции, включая компрессию жизненно важных структур [48]. Помимо прямого цитотоксического эффекта, ЛТ может повышать иммуногенность опухоли путем усиления презентации антигенов, а также ремоделирования опухолевого микроокружения, что может способствовать последующему Т-клеточному ответу [49, 50]. Выбор дозы и режима фракционирования определяется индивидуально с учетом локализации поражения, вовлечения костного мозга и ожидаемых сроков начала лимфодеплеции. Ключевые принципы включают минимизацию облучения костномозговых пространств и избегание режимов, вызывающих длительную миелосупрессию [43].

В многоцентровом исследовании ILROG ($n = 172$), включившем больных ДВКЛ ($n = 122$), трансформированной фолликулярной лимфомой ($n = 32$), первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомой ($n = 13$), мантийнокле-

точной лимфомой ($n = 3$), ДВКЛ, богатой Т-клетками ($n = 1$), лимфомой Беркитта ($n = 1$), применение ЛТ сопровождалось приемлемым профилем безопасности (токсичность ЛТ $\geq$ III степени – 2 %) и ожидаемой частотой иммунных осложнений после инфузии CAR-T (синдром выброса цитокинов $\geq$ III степени – 9 %; нейротоксический синдром, ассоциированный с иммунными клетками, $\geq$ III степени – 24 %). При медиане наблюдения 31,3 мес 2-летние беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ составили 38 и 53 % соответственно [51]. Ключевым наблюдением стала ассоциация облучения всех метаболически активных очагов и/или нормализация уровня лактатдегидрогеназы после ЛТ с более благоприятными онкологическими исходами, что поддерживает стратегию максимальной циторедукции при допустимом риске миелосупрессии [51]. В одноцентровых исследованиях продемонстрированы сходные результаты. При включении когорты больных с bulky и распространенными стадиями проведение ЛТ на все очаги поражения ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости по сравнению с фокальной ЛТ при сохранении низкого уровня токсичности. При этом показатели ответа на CAR-T сопоставимы с ожидаемыми для соответствующей когорты и примененного клеточного продукта [52, 53].

Системная терапия

Платино-/гемцитабинсодержащие режимы (ICE, DHA/DHAP, GDP, GemOx и др.) остаются наиболее распространенным системным подходом при ДВКЛ/лимфоме высокой степени злокачественности/трансформированной фолликулярной лимфоме и обеспечивают быстрое снижение опухолевой массы; они разрешены в ключевых исследованиях в качестве 2-й линии терапии (см. табл. 1) [8, 24, 36, 40]. Однако их использование часто сопровождается выраженной миелосупрессией и инфекционными осложнениями, что может задержать начало лимфодеплеции [46, 47, 54]. Кроме того, многие пациенты, направленные на CAR-T-терапию, ранее уже получали аналогичные схемы без стойкого эффекта, что ставит под сомнение целесообразность их повторного применения.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, прежде всего ибрутиниб, занимают важное место в качестве системной ВТ, особенно при мантийноклеточной лимфоме и non-GCB ДВКЛ [29, 55–57]. Доклинические и трансляционные данные свидетельствуют, что ибрутиниб положительно влияет на Т-клетки, улучшая свойства итогового CAR-T-продукта. При хроническом лимфолейкозе терапия ибрутинибом до лейкоцитафереза привела к уменьшению признаков истощения Т-клеток и повышению их способности к пролиферации и цитотоксичности [58]. Добавление ибрутиниба в культуру клеток при получении CAR-T *ex vivo* также способствовало экспансии клеток и снижало их уровень истощения [59]. В проспективных клинических исследованиях комбинация анти-CD19

CAR-T с ибрутинибом демонстрировала приемлемый профиль безопасности и признаки фармакологической синергии — более выраженную экспансию и персистенцию CAR-T-клеток. Это подтверждает рациональность применения ибрутиниба в качестве ВТ при лимфомах, чувствительных к терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона [57, 60].

Антитело-конъюгат полатузумаб ведотин, нацеленный на CD79b, демонстрирует быстрые и клинически значимые ответы у больных р/р ДВКЛ, поэтому применяется как ВТ перед инфузией CAR-T-клеток, как правило в составе режима Pola-R с добавлением или исключением бендамустина [61–63]. В исследованиях, в которых оценивалась эффективность полатузумабсодержащих режимов ВТ, отмечены достижение ответа после 1–2 циклов терапии и успешное проведение последующей CAR-T-терапии [64, 65]. Ключевой нюанс — влияние бендамустина на качество Т-клеточного пула. В современных обзорах по подготовке к CAR-T подчеркивается, что бендамустин может ухудшать функциональные характеристики Т-клеток, поэтому его не рекомендуют применять перед лейкоцитаферезом [10, 66]. Это подтверждено результатами многоцентрового исследования, в котором применение бендамустина в течение <9 мес до лейкоцитафереза у больных р/р ДВКЛ ассоциировалось с худшими исходами после анти-CD19 CAR-T-терапии [67]. В то же время применение бендамустина после лейкоцитафереза ($n = 243$) не оказало отрицательного влияния на эффективность CAR-T: 12-месячные ОВ/БПВ и экспансия CAR-T-клеток были сопоставимы с контрольными группами [68].

Иммунотерапевтические препараты потенциально способны обеспечить значимый противоопухолевый ответ при существенно меньшей миелосупрессии по сравнению с химиотерапией. Накопленные клинические данные свидетельствуют, что предшествующее лечение биспецифическими антителами CD20×CD3 не снижает эффективность последующей CD19-направленной CAR-T-терапии [69, 70]. Зарегистрированы проспективные исследования по применению биспецифических антител в качестве монотерапии или в составе комбинированной ВТ с химиопрепаратами и/или полатузумабом ведотином при НХЛ (PORTAL (NCT06071871), Glofit-CART (NCT06567366)). Предварительные результаты подтверждают осуществимость такого подхода и управляемый профиль токсичности [71].

С биологической точки зрения остается открытым вопрос, влияет ли экспозиция CD20×CD3-биспецифических антител в окне между лейкоцитаферезом и инфузией на эффективность последующей CAR-T-терапии. Данные при ДВКЛ пока ограничены, а выводы преимущественно основаны на ретроспективных клиничко-корреляционных сериях. Более детально эта тема изучена при множественной миеломе, где ВТ биспецифическими антителами до анти-BCMA CAR-T

изучена подробнее. Результаты исследований показали, что применение анти-BCMA биспецифических антител до инфузии анти-BCMA CAR-T-клеток позволяет удерживать контроль заболевания и, несмотря на сдвиги в субпопуляционном составе CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток, не ухудшает их цитотоксический потенциал [72, 73]. В отличие от множественной миеломы, при ДВКЛ мишени терапии различаются (CD20 и CD19), что теоретически снижает риск антигенной конкуренции, однако требует отдельного подтверждения в будущих проспективных исследованиях.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ингибиторы PD-1/PD-L1) не рекомендуется использовать в качестве ВТ [74]. В частности, назначение дурвалумаба до инфузии CAR-T сопровождалось ранним повышением уровня растворимого PD-L1, что *in vitro* приводило к дозозависимому угнетению эффекторной функции CAR-T-клеток, а *in vivo* коррелировало с замедленной экспансией CAR-T-клеток и снижением концентраций провоспалительных цитокинов в крови, что ассоциировалось с меньшей эффективностью CAR-T-терапии [75]. В то же время после инфузии CAR-T-клеток блокада PD-1/PD-L1 может быть безопасной и теоретически способной усилить противоопухолевый ответ, однако опубликованные результаты остаются разнородными, а убедительных данных об улучшении исходов пока нет [76, 77].

Остается спорным вопрос о целесообразности назначения иммунной ВТ, направленной на тот же антиген, что и предстоящая CAR-T. В исследовании LOTIS-2 и ряде когорт часть пациентов после терапии лонкастуксимабом тезирином (анти-CD19 антитело-конъюгат) успешно получила последующую CD19-направленную CAR-T-терапию и достигла клинических ответов [78]. Инициированы проспективные исследования, в которых напрямую оценивается применение лонкастуксимаба с ритуксимабом в качестве ВТ перед анти-CD19 CAR-T (CORAL (NCT06788964, США)). Леналидомид остается мягкой системной опцией, особенно у больных non-GCB ДВКЛ [79, 80]. Комбинация тафаситамаба с леналидомидом (L-MIND) у пациентов с р/р ДВКЛ, не являющихся кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, позволила достичь полного ответа в 41 % случаев, медианы БПВ и ОВ 11,6 и 33,5 мес соответственно [81]. Данные реальной практики не подтвердили опасений по поводу утраты экспрессии CD19 после терапии тафаситамабом [82, 83]. Тем не менее доказательная база в отношении использования комбинации тафаситамаба и леналидомида в качестве ВТ перед анти-CD19 CAR-T ограничена, и проведение проспективных исследований в этой области представляется целесообразным.

Глюкокортикостероиды и малые дозы цитостатиков — еще один инструмент ВТ, позволяющий быстро купировать симптомы заболевания [84]. Такая ВТ широко используется в реальной практике как контролируемый

по токсичности вариант, обеспечивающий кратковременный противоопухолевый эффект [22]. Однако длительное применение данных препаратов в высоких дозах может оказывать угнетающее воздействие на пул Т-клеток и повышать риск инфекционных осложнений, что требует умеренного применения глюкокортикостероидов в случае реальной клинической необходимости.

Заключение

Несмотря на растущее число публикаций, доказательная база применения различных вариантов ВТ остается ограниченной. Большинство работ — ретроспективные и малочисленные исследования на гетерогенных когортах пациентов с различными нозологиями, линиями терапии, статусом заболевания, типом CAR-T-препарата, тактикой ВТ и несопоставимыми конечными точками. Остается высокий риск систематических ошибок: более тяжелым пациентам чаще назначается ВТ; пациенты, не дожившие до инфузии, часто исключаются из анализа эффективности, а различия между центрами (в логистике, доступности препаратов, сроках лейкоцитафереза и лимфодеплеции) создают дополнительный селекционный эффект. Все

это препятствует прямому сравнению режимов ВТ и крайне осложняет интерпретацию результатов.

Клиническая реальность такова, что потребность в ВТ возникает часто, особенно при длительном ожидании препарата после лейкоцитафереза, агрессивном и быстро прогрессирующем течении болезни, bulky с клинической картиной компрессии. Совокупность данных указывает на 2 ключевые закономерности: потребность в ВТ и отсутствие ответа на нее ассоциированы с худшими исходами после CAR-T, тогда как достижение полного/частичного ответа на этапе ВТ увеличивает БПВ/ОВ. Следовательно, если позволяет клиническая ситуация, при ожидаемом интервале от лейкоцитафереза до лимфодеплеции более 3–4 нед целесообразно рассмотреть активные и потенциально наиболее эффективные варианты ВТ. Из этого вытекает логика планирования ВТ: ее цель — быстро и безопасно взять под контроль заболевание, не создавая дополнительных рисков на этапе лимфодеплеции и инфузии CAR-T-клеток. Главное при этом — точное понимание сроков между этапами афереза, лимфодеплеции и инфузии, а также персонифицированный выбор режима ВТ с учетом нозологии, соматического статуса и истории предшествующей терапии (рис. 2).

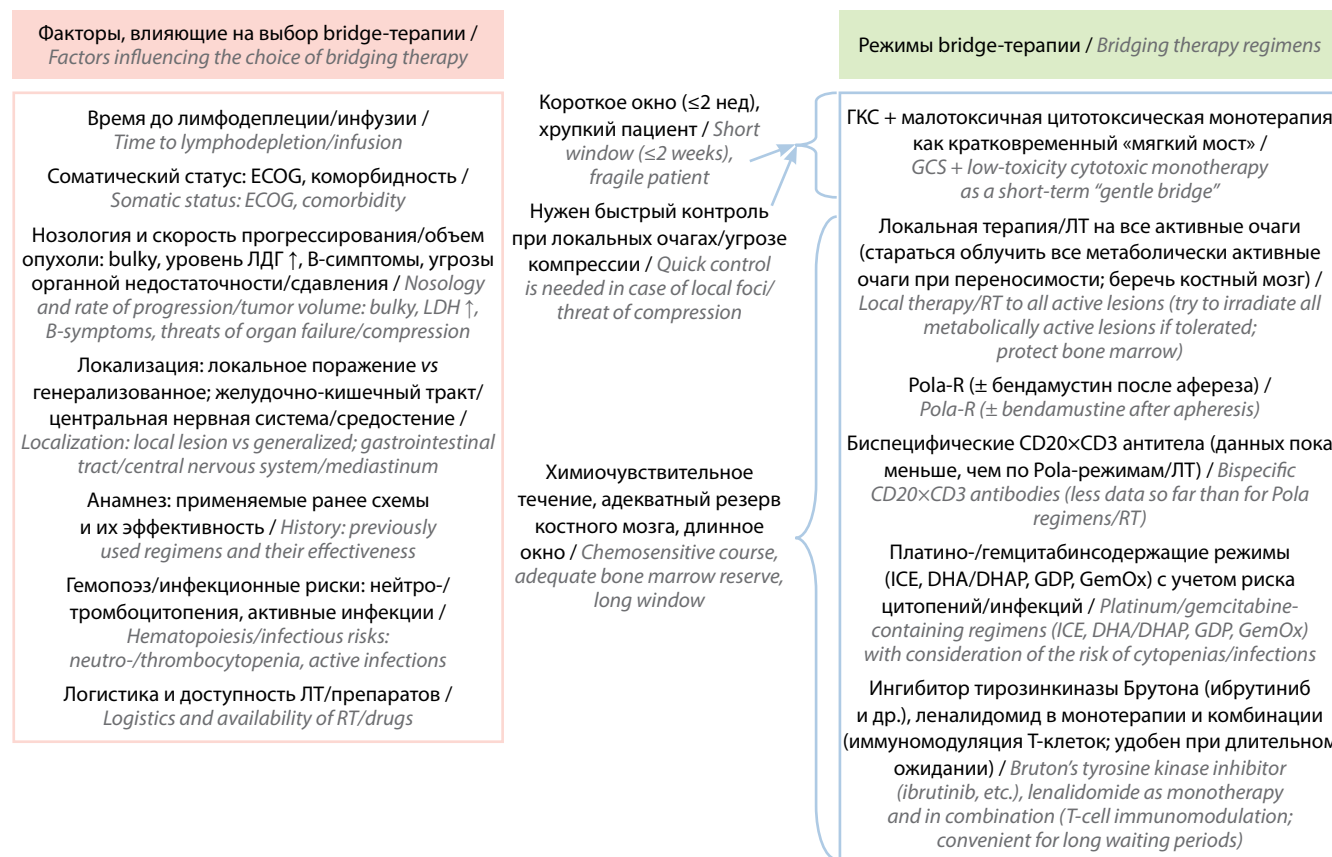


Рис. 2. Многофакторный выбор bridge-терапии перед CAR-T: клинические факторы и варианты режимов (схема создана с использованием сервиса BioRender.com). ЛТ — лучевая терапия; ECOG — шкала оценки общего состояния Восточной кооперативной онкологической группы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГКС — глюкокортикостероид

Fig. 2. Multifactorial choice of bridging therapy before CAR-T: clinical factors and regimens (flow chart generated using BioRender.com). RT — radiation therapy; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH — lactate dehydrogenase; GCS — glucocorticosteroid

Для создания оптимального алгоритма выбора ВТ требуются структурированные проспективные исследования и стандартизация отчетности. Однако уже сейчас

системное планирование ВТ — один из немногих управляемых инструментов, способных улучшить результаты CAR-T терапии у больных агрессивными НХЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437 Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25-year clinical experience. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(4):420–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
2. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(1):46–56. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56 Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2014;7(1):46–56. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
3. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short, high-intensity protocol for the treatment of adult Burkitt-like lymphoma, BPL-M-04: interim results. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2006;51(6):3–11. (In Russ.).
4. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А. и др. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(2):175–83. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-2-175-183 Valiev T.T., Baryakh E.A., Zeynalova P.A. et al. Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma in children, adolescents, and young adults. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2014;7(2):175–83. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-2-175-183
5. Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. Онкогематология 2018;13(2):21–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31 Valiev T.T. Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):21–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31
6. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
7. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
8. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020;396(10254):839–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
9. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Шекина А.Е. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология 2022;67(1):8–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28 Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(1):8–28. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28
10. B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> (accessed 29.09.2025)
11. Goyco Vera D., Waghela H., Nuh M. et al. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice. Hum Vaccin Immunother 2024;20(1):2378543. DOI: 10.1080/21645515.2024.2378543
12. Клинические рекомендации. Агрессивные нефоликулярные лимфомы — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6*, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. Ассоциация онкологов России; Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов и онкологов; Российское общество онкогематологов. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/агрессивные-нефоликулярные-лимфомы-кр-рф-2024/18464> (дата обращения: 28.09.2025)
13. Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with *c-MYC* and *BCL2/BCL6* gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma, Burkitt's lymphoma, plasmablastic lymphoma. Association of Oncologists of Russia; National Hematological Society; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Oncohematology Society. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/агрессивные-нефоликулярные-лимфомы-кр-рф-2024/18464> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
14. Клинические рекомендации. Фолликулярная лимфома. Ассоциация онкологов России; Национальное общество детских гематологов и онкологов; Российское общество онкогематологов; Национальное гематологическое общество. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/фолликулярная-лимфома-кр-рф-2024/18410> (дата обращения: 28.09.2025)
15. Clinical guidelines. Follicular lymphoma. Association of Oncologists of Russia; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Oncohematology Society; National Hematological Society. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/фолликулярная-лимфома-кр-рф-2024/18410> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
16. Смольянинова А.К., Алешина О.А., Боголюбова А.В., Звонков Е.Е. Новые стратегии в лечении рефрактерных форм и рецидивов фолликулярной лимфомы: терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Гематология и трансфузиология 2025;70(2):252–63. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263 Smolyaninova A.K., Aleshina O.A., Bogolyubova A.V., Zvonkov E.E. New strategies in the treatment of refractory forms and relapses

- of follicular lymphoma: CAR T-cell therapy. *Gematologiya i transfuziologiya* = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2025;70(2):252–63 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263
15. Клинические рекомендации. Лимфома из клеток мантии. Национальное гематологическое общество; Российское профессиональное общество онкогематологов; Ассоциация онкологов России. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/лимфома-из-клеток-мантии-кр-рф-2024/18290> (дата обращения: 28.09.2025)
Clinical guidelines. Mantle cell lymphoma. National Hematological Society; Russian Oncohematology Society; Association of Oncologists of Russia. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/лимфома-из-клеток-мантии-кр-рф-2024/18290> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
 16. Houot R., Bachy E., Cartron G. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(10):2593–601. DOI: 10.1038/s41591-023-02572-5
 17. Sehgal A., Hoda D., Riedell P.A. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1066–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00339-4
 18. Iacoboni G., Iraola-Truchuelo J., O'Reilly M. et al. Treatment outcomes in patients with large B-cell lymphoma after progression to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *HemaSphere* 2024;8(5):e62. DOI: 10.1002/hem3.62
 19. Zinzi A., Gaio M., Liguori V. et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: a definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. *Pharmacol Res* 2023;190:106742. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106742
 20. Jalbert J.J., Wu N., Chen C.I. et al. Real-world treatment patterns after CD19-directed CAR T cell therapy among patients with diffuse large B cell lymphoma. *Adv Ther* 2022;39(6):2630–40. DOI: 10.1007/s12325-022-02087-4
 21. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., Mohty R. et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma progressing or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Transplant Cell Ther* 2025;S2666636725013739. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.08.008
 22. Roddie C., Neill L., Osborne W. et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(12):2872–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009019
 23. Locke F.L., Siddiqi T., Jacobson C.A. et al. Impact of vein-to-vein time in patients with R/R LBCL treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood Adv* 2025;9(11):2663–76. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013656
 24. Bishop M.R., Dickinson M., Purtill D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596
 25. Bachy E., Le Gouill S., Di Blasi R. et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022;28(10):2145–54. DOI: 10.1038/s41591-022-01969-y
 26. Kuhl A., Roddie C., Kirkwood A.A. et al. A national service for delivering CD19 CAR-T in large B-cell lymphoma – the UK real-world experience. *Br J Haematol* 2022;198(3):492–502. DOI: 10.1111/bjh.18209
 27. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021;12(1):7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
 28. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A. et al. Five-year follow-up supports curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1). *Blood* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893
 29. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
 30. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol* 2023;41(3):555–67. DOI: 10.1200/JCO.21.02370
 31. Wang M., Goy A., Munoz J. et al. Five-year outcomes of patients (pts) with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in ZUMA-2 cohorts 1 and 2. *Blood* 2024;144(Suppl 1):4388. DOI: 10.1182/blood-2024-198018
 32. Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1403–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2
 33. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2024;143(5):404–16. DOI: 10.1182/blood.2023020854
 34. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
 35. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2024;143(6):496–506. DOI: 10.1182/blood.2023021243
 36. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
 37. Dreyling M., Fowler N.H., Dickinson M. et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* 2024;143(17):1713–25. DOI: 10.1182/blood.2023021567
 38. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
 39. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L. et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 2024;30(8):2199–207. DOI: 10.1038/s41591-024-02986-9
 40. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
 41. Abramson J.S., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141(14):1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
 42. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *J Clin Oncol* 2025;43(24):2671–8. DOI: 10.1200/JCO-25-00399
 43. Hayden P.J., Roddie C., Bader P. et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022;33(3):259–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003
 44. Thieblemont C., Borchmann P. Bridging chemotherapy: relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma. In: *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Eds.: N. Kröger, J. Gribben, C. Chabannon et al. Cham: Springer International Publishing, 2022. Pp. 119–122.

45. Jain M.D., Jacobs M.T., Nastoupil L.J. et al. Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. *Blood* 2019;134(Suppl_1):245. DOI: 10.1182/blood-2019-129624
46. Pinnix C.C., Gunther J.R., Dabaja B.S. et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(13):2871–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001837
47. Amini L., Silbert S.K., Maude S.L. et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):342–55. DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3
48. Wallington D.G., Imber B.S., Scordo M. et al. The role of radiotherapy in lymphoma patients undergoing CAR T therapy: past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 2025;35(1):99–109. DOI: 10.1016/j.semradonc.2024.10.005
49. Kostopoulos N., Costabile F., Krimitz E. et al. Local radiation enhances systemic CAR T-cell efficacy by augmenting antigen crosspresentation and T-cell infiltration. *Blood Adv* 2024;8(24):6308–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024012599
50. Parikh R.R., Milgrom S.A., Campbell B.A. Pushing the CART to the finish line: integrating radiation therapy into chimeric antigen receptor T-cell therapy programs to improve outcomes for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118(5):1152–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.076
51. Yegya-Raman N., Plastaras J.P., Wright C.M. et al. Bridging radiotherapy before chimeric antigen receptor T cells for B-cell lymphomas: an ILROG multicenter study. *Blood Adv* 2025;9(13):3293–303. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025015855
52. Manzar G.S., Pinnix C.C., Dudzinski S.O. et al. Outcomes with bridging radiation therapy prior to chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with aggressive large B-cell lymphomas. *Front Immunol* 2025;16:1517348. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1517348
53. Wright C.M., LaRiviere M.J., Baron J.A. et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(1):178–88. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.014
54. Sesques P., Ferrant E., Safar V. et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol* 2020;95(11):1324–33.
55. Munoz J.L., Wang Y., Jain P., Wang M. BTK inhibitors and CAR T-cell therapy in treating mantle cell lymphoma—finding a dancing partner. *Curr Oncol Rep* 2022;24(10):1299–311. DOI: 10.1007/s11912-022-01286-0
56. Herbaux C., Bret C., Bachy E. et al. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. *Haematologica* 2024;109(11):3745–50. DOI: 10.3324/haematol.2023.284786
57. Minson A., Hamad N., Cheah C.Y. et al. CAR T cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the phase 2 TARMAC study. *Blood* 2024;143(8):673–84. DOI: 10.1182/blood.2023021306
58. Fraietta J.A., Beckwith K.A., Patel P.R. et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016;127(9):1117–27. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679134
59. Fan F., Yoo H.J., Stock S. et al. Ibrutinib for improved chimeric antigen receptor T-cell production for chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer* 2021;148(2):419–28. DOI: 10.1002/ijc.33212
60. Gill S., Vides V., Frey N.V. et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(21):5774–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007317
61. Tilly H., Morschhauser F., Bartlett N.L. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30091-9
62. Northend M., Wilson W., Osborne W. et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* 2022;6(9):2920–26. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005953
63. Argnani L., Broccoli A., Pellegrini C. et al. Real-world outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with polatuzumab vedotin-based therapy. *HemaSphere* 2022;6(12):e798. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000798
64. Liebers N., Duell J., Fitzgerald D. et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* 2021;5(13):2707–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004155
65. Liu X., Cong J., Yang J., Wang L. Polatuzumab vedotin-based regimens as bridging therapy before chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2024;144(Suppl 1):6545. DOI: 10.1182/blood-2024-203066
66. Qayed M., McGuirk J.P., Myers G.D. et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. *Cytotherapy* 2022;24(9):869–78. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.05.003
67. Iacoboni G., Navarro V., Martín-López A.Á. et al. Recent bendamustine treatment before apheresis has a negative impact on outcomes in patients with large B-cell lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Clin Oncol* 2024;42(2):205–17. DOI: 10.1200/JCO.23.01097
68. Iacoboni G., Sánchez-Salinas M.A., Rejeski K. et al. Efficacy and safety of bendamustine-containing bridging therapy in R/R LBCL patients receiving CD19 CAR T-cells. *HemaSphere* 2024;8(7):e86.
69. Riedell P.A. BsAbs before CD19 CAR-T: full speed ahead! *Blood* 2024;144(3):249–51. DOI: 10.1182/blood.2024025048
70. Crochet G., Iacoboni G., Couturier A. et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. *Blood* 2024;144(3):334–8. DOI: 10.1182/blood.2024024526
71. Zieger H.K., Neumann M.A.C., Shumilov E. et al. 448 | Bispecific antibodies as holding or bridging therapy before CAR-T in large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2025;43(S3):e448_70094. DOI: 10.1002/hon.70094_448
72. Fandrei D., Seiffert S., Rade M. et al. Bispecific antibodies as bridging to BCMA CAR-T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer Discov* 2025;6(1):38–54. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0118
73. Glatte B., Wenk K., Grahner A. et al. Teclistamab impairs detection of BCMA CAR-T cells. *Blood Adv* 2023;7(15):3842–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009714
74. Zhou D., Zhu X., Xiao Y. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2024;13(1):69. DOI: 10.1186/s40164-024-00536-0
75. Hirayama A.V., Kimble E.L., Wright J.H. et al. Timing of anti-PD-L1 antibody initiation affects efficacy/toxicity of CD19 CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2024;8(2):453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011287
76. Chong E.A., Alanio C., Svoboda J. et al. Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood* 2022;139(7):1026–38. DOI: 10.1182/blood.2021012634
77. Chong E.A., Melenhorst J.J., Lacey S.F. et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR. *Blood* 2017;129(8):1039–41. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738245
78. Caimi P.F., Ai W.Z., Alderuccio J.P. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024;109(4):1184–93. DOI: 10.3324/haematol.2023.283459
79. Yang Y., Shaffer A.L. 3rd, Emre N.C. et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012;21(6):723–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024

80. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: is it a valid treatment option? *Oncologist* 2016;21(9):1107–12. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0103
81. Duell J., Abrisqueta P., Andre M. et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024;109(2):553–66. DOI: 10.3324/haematol.2023.283480
82. Duell J., Arias D.A., Rauert-Wunderlich H. et al. Maintenance of CD19 expression after tafasitamab treatment in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) from clinical trial and real-world settings. *Blood* 2024;144(Suppl 1): 2991. DOI: 10.1182/blood-2024-199176
83. Saverno K., Zimmerman Savill K.M., Feinberg B. et al. Tafasitamab for the treatment of relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the US real-world setting. *Blood* 2023;142(Suppl 1):265. DOI: 10.1182/blood-2023-173143
84. Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P. et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297–316. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781

Вклад авторов

Р.Р. Абдурашидова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблиц;
Я.К. Мангасарова: формирование структуры статьи, критический анализ данных литературы;
А.А. Садреева: техническое редактирование;
К.А. Акежева, Д.С. Белкина: поиск и систематизация публикаций;
А.В. Боголюбова: техническое редактирование, окончательное утверждение статьи;
О.А. Алешина: общее руководство, техническое редактирование, окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

R.R. Abdurashidova: review of publications on the article topic, article writing, preparation of illustrative material and tables;
Ya.K. Mangasarova: article structure formation, critical analysis of literature data;
A.A. Sadreeva: technical editing;
K.A. Akezheva, D.S. Belkina: search and systematization of publications;
A.V. Bogolyubova: technical editing, final article approval;
O.A. Aleshina: general supervision, technical editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Р. Абдурашидова / R.R. Abdurashidova: <https://orcid.org/0000-0002-5148-8355>
Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>
А.А. Садреева / A.A. Sadreeva: <https://orcid.org/0000-0003-2592-2696>
К.А. Акежева / K.A. Akezheva: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>
Д.С. Белкина / D.S. Belkina: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>
А.В. Боголюбова / A.V. Bogolyubova: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>
О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

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/10.17650/1818-8346-2025-20-4-76-80>

Современные показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при впервые диагностированном остром лимфобластном лейкозе у детей

Т.Т. Валиев*НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23***Контакты:** Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и подростков – одно из высококурабельных злокачественных новообразований, при котором многолетняя общая выживаемость составляет 91 %. Тем не менее существует группа больных высокого риска рецидива/рефрактерного течения ОЛЛ, показатели бессобытийной выживаемости которой не превышают 55 %. Одним из методов, позволяющих улучшить эффективность терапии в данной прогностически неблагоприятной группе пациентов, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

По мере совершенствования терапии ОЛЛ, включения таргетных и молекулярно-направленных препаратов (иматиниба мезилата, дазатиниба, блинатумомаба, инотузумаба озогамидина), а также расширения терапевтических возможностей курации больных в посттрансплантационном периоде менялись показания к алло-ТГСК.

В работе представлены современные показания к алло-ТГСК у больных впервые диагностированным ОЛЛ с учетом цитогенетических, молекулярно-биологических, клинических характеристик на основании рекомендаций ведущих исследовательских групп AIEOP/BFM (Италия/Германия), St. Jude (США), COG (США). Несмотря на имеющиеся различия, общими показаниями к алло-ТГСК являются персистенция минимальной остаточной болезни на постиндукционном этапе лечения в сочетании с цитогенетическими и молекулярно-биологическими факторами неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, высокий риск, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Валиев Т.Т. Современные показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при впервые диагностированном остром лимфобластном лейкозе у детей. Онкогематология 2025;20(4):76–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-76-80>

Modern indications for stem cell transplantation in primary diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia

T. T. Valiev*Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents is one of high curable malignancy with long-term survival rate 91 %. Nevertheless, patients with high risk of relapse/refractory ALL have event-free survival not exceed 55 %. For therapeutic efficacy improvement in patients with high risk ALL, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is used.

Improvement of ALL therapy by targeted and molecular oriented drugs (imatinib mesylate, dasatinib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycin), extension of therapeutic options for patient care in the post-transplant period are changed indications for allo-HSCT.

In the current issue a modern indications for allo-HSCT in patients with primary diagnosed ALL, based on cytogenetic, molecular biologic, and clinical characteristics by the leading research groups AIEOP/BFM (Italy/Germany), St. Jude

(USA), COG (USA) are presented. In spite of presented differences, common indications for allo-HSCT are minimal residual disease persistence in postinduction period in combination with cytogenetic, molecular and biologic factors of unfavorable prognosis.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, high risk, allogeneic stem cell transplantation

For citation: Valiev T.T. Modern indications for stem cell transplantation in primary diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):76–80. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-76-80>

Введение

Современные риск-адаптированные программы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и подростков позволяют достичь впечатляющих результатов: 7-летняя общая выживаемость (ОВ) больных, в соответствии с данными группы BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), составляет $91 \pm 1\%$ [1]. Подобные успехи оказались возможными за счет уточнения факторов прогноза при ОЛЛ и разработки дифференцированной терапии. Так, к факторам неблагоприятного прогноза следует относить возраст больных младше 1 года, обнаружение транслокаций $t(4;11)(q21;q23)$, $t(9;22)(q34.1;q11.2)$, гиподиплоидного клона лейкоэмических бластных клеток, Т-линейный иммунофенотип ОЛЛ, плохой ответ на 8, 15 и 33-й дни лечения [2].

Совершенствование методов оценки полноты ремиссии позволило ввести термин минимальной остаточной (определяемой) болезни (МОБ) — минимально определяемой популяции лейкоэмических клеток, которые находятся за пределами чувствительности светооптического уровня диагностики. Определить остаточную популяцию опухолевых клеток возможно методами полимеразной цепной реакции и/или проточной цитофлуориметрии [3]. Оценка МОБ стала самостоятельным фактором прогноза при ОЛЛ у взрослых и детей [4].

По мере появления новых критериев оценки полноты ремиссии, расширения наших знаний о роли МОБ как на этапе индукции ремиссии, так и при проведении консолидации, внедрения таргетных препаратов в реальную клиническую практику изменялись критерии групп риска и совершенствовались подходы к терапии ОЛЛ. Соответственно, менялись и показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для консолидации ремиссии у больных группы высокого риска. Выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток не улучшило прогноз при ОЛЛ, поэтому для пациентов с ОЛЛ группы высокого риска методом выбора является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [5, 6].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению ОЛЛ у детей, при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 алло-ТГСК от полностью совместимого по HLA-системе родственного донора показана больным группы высокого риска в первой полной ремиссии. Показания к алло-ТГСК в рамках протокола ALL IC-BFM 2002 приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии острого лимфобластного лейкоза (протокол ALL IC-BFM 2002)

Table 1. Indications for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in the first remission of acute lymphoblastic leukemia (protocol ALL IC-BFM 2002)

Показания Indications	Родственный полностью совместимый донор Compatible related donor
Отсутствие ремиссии на 33-й день No remission on day 33	+
Плохой ответ на преднизолон: Poor prednisone response: + Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз + T-cell acute lymphoblastic leukemia + про-В-клеточный острый лимфобластный лейкоз + pro-B acute lymphoblastic leukemia + лейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$ + leukocytosis $>100 \times 10^9/\text{L}$ + $t(9;22)$ или $BCR::ABL$ + $t(9;22)$ or $BCR::ABL$ + $t(4;11)$ или $MLL::AF4$ + $t(4;11)$ or $MLL::AF4$	+
Хороший ответ на преднизолон + $t(9;22)$ или $BCR::ABL$ Good prednisone response + $t(9;22)$ or $BCR::ABL$	+
Группа высокого риска + М3-ответ на 15-й день High-risk group + M3 response on day 15	+

Следовательно, критерии группы высокого риска в сочетании с М3-ответом ($>25\%$ бластных клеток в костном мозге) на 15-й день терапии; плохой ответ на преднизолон (>1000 бластных клеток в 1 мкл крови) на 8-й день терапии в сочетании с Т- или про-В-иммунофенотипом ОЛЛ, гиперлейкоцитозом, наличием транслокаций $t(9;22)(q34.1;q11.2)$, $t(4;11)(q21;q23)$ или химерных транскриптов $BCR::ABL$, $MLL::AF4$ являются показаниями к алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора. Но и при хорошем ответе на преднизолон в сочетании с $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ или обнаружением $BCR::ABL$ показано проведение алло-ТГСК.

Длительное время факторами, ограничивающими проведение алло-ТГСК от неродственного или частично

совместимого донора, были высокая посттрансплантационная летальность и фатальное течение реакции «трансплантат против хозяина». По мере совершенствования сопроводительной терапии, появления новых методов лечения данной реакции результаты алло-ТГСК улучшаются и возможности ее проведения от частично совместимого донора расширяются. В связи с тем что число родственных полностью совместимых доноров ограничено, все больше трансплантаций проводятся от гаплоидентичного донора [6, 7]. В протоколе ALL IC-BFM 2009 рассматриваются возможности трансплантации от частично совместимого донора на усмотрение трансплантационного центра с учетом опыта проведения данного метода лечения.

Показания к алло-ТГСК в протоколе ALL IC-BFM 2009 изменились, поскольку риск-стратифицирующие критерии стали включать уровень МОБ на 15-й день лечения, а цитогенетические критерии плохого прогноза были дополнены вариантом В-клеточного ОЛЛ с гиподиплоидией (табл. 2).

Дальнейшее изменение показаний к алло-ТГСК шло параллельно с появлением новых вариантов ОЛЛ. Так, в 2009 г. описан вариант ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников — ЕТР-ОЛЛ, а позднее — nearЕТР, которые характеризуются плохим прогнозом. Улучшить показатели выживаемости больных ЕТР-ОЛЛ стало возможным благодаря консолидации ремиссии за счет алло-ТГСК [8].

Вариантом ОЛЛ, при котором с учетом современных возможностей терапии удалось улучшить показатели многолетней выживаемости, стал Ph-позитивный и *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ. Ингибиторы тирозинкиназ (иматиниба мезилат, дазатиниб) существенно улучшили показатели многолетней ОВ больных и заставили пересмотреть показания к алло-ТГСК. Если ранее обнаружение *t(9;22)(q34.1;q11.2)* или *BCR::ABL* либо характеристик *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ было абсолютным показанием к алло-ТГСК, то в настоящее время с учетом возможностей ингибиторов тирозинкиназ данные цитогенетические факторы неблагоприятного прогноза только в сочетании с инициальным гиперлейкоцитозом, плохим ответом на терапию преднизолоном и персистенцией МОБ на постиндукционном этапе лечения делают целесообразным выполнение алло-ТГСК.

Анализируя современные рекомендации ведущих исследовательских групп по показаниям к алло-ТГСК в первой полной ремиссии больных ОЛЛ группы высокого риска, следует отметить, что Т-линейный иммунофенотип, обнаружение транслокации *t(9;22)(q34.1;q11.2)*, ЕТР-ОЛЛ и персистенция МОБ на постиндукционном этапе терапии являются факторами плохого прогноза и требуют консолидации полной ремиссии за счет алло-ТГСК. Особенно важно, что наличие транслокации *t(4;11)(q21;q23)* не является показанием для алло-ТГСК, а только в сочетании с другими факторами неблагоприятного прогноза (возраст млад-

Таблица 2. Показания к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии острого лимфобластного лейкоза (протокол ALL IC-BFM 2009)

Table 2. Indications for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in the first remission of acute lymphoblastic leukemia (protocol ALL IC-BFM 2009)

Показания Indications	Родственный полностью совместимый донор* Compatible related donor*
Отсутствие ремиссии на 33-й день No remission on day 33	+
Гиподиплоидия (<44 хромосом) Hypodiploidy (<44 chromosomes)	+
Плохой ответ на преднизолон: Poor prednisone response:	
+ Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз + T-cell acute lymphoblastic leukemia	+
+ про-В-клеточный острый лимфобластный лейкоз + pro-B acute lymphoblastic leukemia	+
+ лейкоцитоз $>100 \times 10^9/L$ + leukocytosis $>100 \times 10^9/L$	+
+ <i>t(9;22)</i> или <i>BCR::ABL</i> + <i>t(9;22)</i> or <i>BCR::ABL</i>	+
+ <i>t(4;11)</i> или <i>MLL::AF4**</i> + <i>t(4;11)</i> or <i>MLL::AF4**</i>	+
Хороший ответ на преднизолон + <i>t(9;22)</i> или <i>BCR::ABL</i> Good prednisone response + <i>t(9;22)</i> or <i>BCR::ABL</i>	+
Группа высокого риска + М3-ответ на 15-й день*** High-risk group + M3 response on day 15***	+

*С возможностью проведения алло-ТГСК от частично совместимого донора (по решению трансплантационного центра).

**Только для больных 1-го года жизни.

***Только М3-ответ на 15-й день терапии при отсутствии других (в том числе цитогенетических) критериев группы высокого риска не является показанием к алло-ТГСК. Именно сочетание М3-ответа на 15-й день лечения и других факторов прогноза, на основании которых больной стратифицирован в группу высокого риска, является показанием к алло-ТГСК.

*With the possibility of allo-HSCT from a partially compatible donor (at the decision of the transplant center).

**Only for patients under 1 year of age.

***An M3 response on day 15 of therapy, in the absence of other high-risk criteria (including cytogenetic ones), is not an indication for allo-HSCT. Only a combination of M3 response on the 15th day of treatment and other prognostic factors, based on which the patient is stratified into a high-risk group, is an indication for allo-HSCT.

ше 1 года, персистенция МОБ на 33-й и/или 78-й день терапии) требует ее проведения.

Несмотря на разную продолжительность терапии индукции, методы и сроки оценки МОБ, ведущие исследовательские группы по лечению ОЛЛ у детей едины в том, что неудовлетворительный ответ на индукционном

Таблица 3. Показания к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) с учетом статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) (рекомендации ведущих исследовательских групп) [7, 9]

Table 3. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission of acute lymphoblastic leukemia (ALL) considering the minimal residual disease (MRD) level (recommendations of leading research groups) [7, 9]

Исследовательская группа Research group	Показания Indications
AIEOP/BFM (Италия/Германия) AIEOP/BFM (Italy/Germany)	Неудовлетворительный (>5 % бластных клеток в костном мозге) ответ на 33-й день индукции ремиссии; гиподиплоидный (<46) набор хромосом, наличие транслокации t(4;11)(q21;q23) или t(9;22)(q34.1;q11.2) в сочетании с МОБ-положительным статусом на 33-й или 78-й день терапии; Т-клеточный ОЛЛ при плохом ответе на преднизолон и МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день терапии (или если МОБ не исследована); МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день терапии Unsatisfactory response (>5 % blast cells in the bone marrow) on day 33 of induction; hypodiploidy (<46 chromosome); t(4;11)(q21;q23) or t(9;22)(q34.1;q11.2) in combination with MRD-positive status on day 33 or day 78 of therapy; T-cell ALL with poor prednisone response and MRD $\geq 10^{-3}$ on day 78 of therapy (or if MRD is not tested); MRD $\geq 10^{-3}$ on day 78 of therapy
St. Jude (США) St. Jude (USA)	Неудовлетворительный (>5 % бластных клеток в костном мозге) ответ на 33-й день индукции ремиссии; гиподиплоидный (<44) набор хромосом, наличие транслокации t(4;11)(q21;q23) или t(9;22)(q34.1;q11.2) в сочетании с МОБ-положительным статусом на 33-й или 78-й день терапии; Т-клеточный ОЛЛ при плохом ответе на преднизолон и МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день терапии (или если МОБ не исследована); МОБ $\geq 10^{-3}$ на 78-й день терапии Unsatisfactory response (>5 % blast cells in the bone marrow) on day 33 of induction; hypodiploidy (<44 chromosome); t(4;11)(q21;q23) or t(9;22)(q34.1;q11.2) in combination with MRD-positive status on day 33 or day 78 of therapy; T-cell ALL with poor prednisone response and MRD $\geq 10^{-3}$ on day 78 of therapy (or if MRD is not tested); MRD $\geq 10^{-3}$ on day 78 of therapy
COG (США) COG (USA)	Неудовлетворительный (МОБ ≥ 5 %) ответ на 42-й день индукции ремиссии; Т-клеточный ОЛЛ; МОБ $\geq 10^{-3}$ на 14-й неделе индукции ремиссии; появление лейкоэмических бластных клеток в любом количестве на любом этапе терапии Unsatisfactory response (MRD ≥ 5 %) on day 42 of induction; T-cell ALL; MRD $\geq 10^{-3}$ on week 14 of induction; appearance of leukemic blast cells in any quantity at any stage of therapy

этапе лечения, наличие неблагоприятных хромосомных aberrаций и персистенция МОБ на 33-й и/или 78-й день являются неоспоримыми показаниями к алло-ТГСК при ОЛЛ (табл. 3).

Гиподиплоидный набор хромосом (<46) в лейкоэмических бластных клетках — независимый фактор неблагоприятного прогноза. Чем меньше хромосом, тем хуже прогноз при ОЛЛ. Так, при 44 хромосомах показатель 8-летней ОВ составил $69 \pm 6,7$ %, а при 40–43 хромосомах у больных впервые диагностированным ОЛЛ — $50 \pm 17,7$ % [10]. С учетом неблагоприятного прогностического значения гиподиплоидного набора хромосом исследовательские группы рассматривают разные показания к алло-ТГСК в зависимости от числа хромосом при ОЛЛ с гиподиплоидией: группы AIEOP/BFM обозначают в качестве показания к алло-ТГСК число хромосом <46, тогда как исследовательская группа госпиталя St. Jude — <44 (см. табл. 3).

Оценка МОБ на этапе индукции — еще один независимый фактор прогноза при лечении ОЛЛ. Не случайно именно уровень МОБ на 15-й день терапии позволяет рестратифицировать пациентов на более интенсивную ветвь программного лечения в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009. Результаты дальнейших исследований показали, что уровень МОБ

на постиндукционном этапе лечения статистически значимо коррелирует с прогнозом, поэтому при персистенции МОБ на этапе консолидации ремиссии вероятность развития рецидива статистически значимо выше [4]. Данный факт нашел отражение в показаниях к алло-ТГСК, когда персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения (42-й, 78-й дни терапии) становится показанием к выполнению алло-ТГСК (см. табл. 3).

Обсуждение

Детальный анализ факторов неблагоприятного прогноза при ОЛЛ и оценка соматического статуса пациента позволяют наиболее рационально подойти к решению вопроса консолидации первой полной ремиссии с применением такого метода, как алло-ТГСК. В настоящее время стратификация больных впервые диагностированным ОЛЛ в группу высокого риска уже не является абсолютным показанием к алло-ТГСК в первой полной ремиссии. Только наличие дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (цитогенетические и молекулярно-биологические aberrации, плохой ответ на преднизолон, персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения) служат обоснованием для консолидации ремиссии с применением алло-ТГСК.

Изменился взгляд и на выбор донора. Благодаря совершенствованию сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде, для достижения наилучших результатов все чаще проводят трансплантации от гаплоидентичного донора. По мере модификации терапевтических подходов к лечению ОЛЛ, включения в 1-ю линию терапии блинатумаба, инотузумаба озогамидина показания к алло-ТГСК будут меняться [11]. Так, включение иматиниба мезилата и дазатиниба в протоколы лечения больных В-ОЛЛ с транслокацией $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$ позволило достичь показателей выживаемости, сопоставимых с таковыми при проведении алло-ТГСК [12]. Но результаты дальнейшего анализа показали, что персистенция МОБ на этапе консолидации ремиссии (особенно в сочетании с инициальным лейкоцитозом) у таких больных все-таки

требует проведения алло-ТГСК для достижения наилучших результатов.

Заключение

Используемые протоколы лечения ОЛЛ у детей и подростков являются дифференцированными и высокоэффективными. Стратификация больного в группу высокого риска не является абсолютным показанием к алло-ТГСК. Все большее внимание уделяется цитогенетическим и молекулярно-биологическим характеристикам лейкомического клона и ответу на терапию. Персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения во многом определяет показания к алло-ТГСК. Активное включение таргетных и иммунных препаратов в протоколы терапии впервые диагностированного ОЛЛ, а также клеточных методов лечения приведет к дальнейшему пересмотру и уточнению показаний к алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ronceray L., Dworzak M., Dieckmann K. et al. Prospective use of molecular minimal residual disease for risk stratification in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the AIEOP-BFM ALL 2000 trial in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2024;136(13–14):405–18. DOI: 10.1007/s00508-023-02249-6
2. Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
3. Kruse A., Abdel-Azim N., Kim H.N. et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):1054. DOI: 10.3390/ijms21031054
4. Berry D.A., Zhou S., Higley H. et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0580
5. Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Котова Е.С. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не улучшает прогноз у больных с Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ)/лимфомами (ЛБЛ) по данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2022;67(S2):32. Gavrilina O.A., Isinova G.A., Kotova E.S. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation does not improve the prognosis in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)/T-cell lymphoblastic lymphoma (LBL), according to the multicenter prospective randomized study ALL-2016. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2022;67(S2):32. (In Russ.).
6. Zhang X.H., Chen J., Han M.Z. et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):145. DOI: 10.1186/s13045-021-01159-2
7. Pulsipher M.A., Peters C., Pui C.H. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1 Suppl):S137–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.005
8. Валиев Т.Т. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам группы BFM. М.: МедИнк, 2025. С. 224. Valiev T.T. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the BFM group protocols. Moscow: MedInk, 2025. P. 224. (In Russ.).
9. Khazal S., Kebraie P. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: review of current indications and outcomes. *Leuk Lymphoma* 2021;62(12):2831–44. DOI: 10.1080/10428194.2021.1933475
10. Nachman J.B., Heerema N.A., Sather H. et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1112–5. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038299
11. Валиев Т.Т. Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2022;9(4):125–8. Valiev T.T. Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(4):125–8. (In Russ.).
12. Biondi A., Gandemer V., De Lorenzo P. et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 2018;5(12):e641–52. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30173-X

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор, заместитель главного редактора журнала «Онкогематология», не участвовал в рецензировании рукописи и заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author, Deputy editor-in-chief of Oncohematology journal, did not participate in reviewing the manuscript and declares no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.10.2025. **Принята к публикации:** 17.11.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.

Article submitted: 13.10.2025. **Accepted for publication:** 17.11.2025. **Published online:** 10.12.2025.

Мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в опухолевых клетках различной локализации и их влияние на результаты лечения больных множественной миеломой

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, И.А. Якутик, Б.В. Бидерман, А.В. Попова, Н.В. Рисинская, Е.Е. Никулина, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – генетически сложное заболевание, при котором различающиеся аберрации могут определяться в опухоли различной локализации. Влияние мутаций в генах RAS-ERK-каскада на течение ММ, несмотря на множество публикаций, неясно.

Цель исследования – оценить мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в опухолевой свободно циркулирующей ДНК в плазме и CD138⁺-клетках костного мозга и проанализировать результаты терапии больных ММ на разных этапах в зависимости от мутационного статуса генов MAP-киназ.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование с сентября 2021 г. по декабрь 2024 г. включены 100 пациентов (45 мужчин и 55 женщин) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–83 лет (медиана – 55 лет): 41 пациент без плазмочитом, 59 – с плазмочитомами. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе – 2014. Индукционную терапию выполняли по бортезомибсодержащим программам, противоопухолевый ответ оценивали согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе – 2016. У всех пациентов исследование мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* проводили на образцах ДНК CD138⁺-клеток костного мозга, у 81 больного – в опухолевой свободно циркулирующей ДНК в плазме. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc, также применяли критерий Фишера. Анализ выживаемости проведен методом Каплана–Майера с оценкой статистической значимости *log-rank*-тестом.

Результаты. Частота выявления мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в свободно циркулирующей ДНК и/или костном мозге во всей группе составила 50 %. Частота выявления мутаций в генах MAP-киназ у больных с плазмочитомами и без таковых была сопоставима. Разницы в частоте обнаружения цитогенетических аберраций высокого риска в группах больных с мутациями в генах RAS-ERK-каскада и без таковых не выявлено. Замечена тенденция к меньшей частоте достижения полной ремиссии после индукционного этапа лечения у больных с мутированным статусом генов по сравнению с пациентами без мутаций в генах MAP-киназ (17 % против 41 %; $p = 0,07$). В контрольные сроки после аутологичной трансплантации тенденция сохранилась: у больных с мутациями в генах MAP-киназ в 2 раза реже достигался глубокий противоопухолевый ответ по сравнению с пациентами, гены которых не были мутированы (30 % против 59,5 %; $p = 0,051$). Вероятность 2-летней выживаемости без прогрессирования больных с мутированным статусом генов MAP-киназ была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) и составила 62 % против 92 % для больных без мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*.

Заключение. Ввиду сложной генетической структуры и пространственной анатомической гетерогенности ММ исследование опухоли различной локализации является крайне актуальным. При обнаружении мутаций в генах MAP-киназ параметры противоопухолевого ответа на различных этапах терапии хуже, а вероятность выживаемости без прогрессирования статистически значимо ниже, чем у больных без мутаций в этих генах.

Ключевые слова: множественная миелома, гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, жидкостная биопсия, свободно циркулирующая ДНК в плазме, плазмочитома

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Якутик И.А. и др. Мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в опухолевых клетках различной локализации и их влияние на результаты лечения больных множественной миеломой. Онкогематология 2025;20(4):81–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-81-91>

KRAS, NRAS, BRAF genes mutations in tumor cells of various localizations and their impact on the treatment outcomes of patients with multiple myeloma*M. V. Soloveva, M. V. Solovev, I. A. Yakutik, B. V. Biderman, A. V. Popova, N. V. Risinskaya, E. E. Nikulina, T. N. Obukhova, A. B. Sudarikov, L. P. Mendeleeva**National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Maya Valerevna Soloveva solomaiia@yandex.ru

Background. Multiple myeloma (MM) is a genetically complex disease in which different aberrations can be determined in tumors of different localizations. The impact of mutations in the RAS-ERK pathway genes on the MM course, despite numerous publications, is unclear.

Aim. To evaluate mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes in plasma free circulating tumor DNA and CD138⁺ bone marrow cells and to analyze therapy results of MM patients at different stages depending on MAP kinase genes mutational status.

Materials and methods. A prospective single-center study from September 2021 to December 2024 included 100 patients (45 men and 55 women) with newly diagnosed MM aged 29 to 83 years (median 55 years), 41 patients without plasmacytomas and 59 with plasmacytomas. The diagnosis was established in accordance with International Myeloma Working Group – 2014 criteria. Induction therapy was performed according to bortezomib-containing programs; the antitumor response was assessed according to International Myeloma Working Group – 2016 criteria. Analysis of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes mutations on DNA samples of CD138⁺ bone marrow cells was performed in all patients, in free circulating tumor DNA – in 81 patients. Statistical analysis was performed using the MedCalc program, and the Fisher criterion was also used. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method, with statistical significance assessed using the *log-rank* test.

Results. The frequency of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes mutations in free circulating tumor DNA and/or bone marrow in the total group was 50 %. The detection frequency of MAP kinase genes mutations in patients with and without plasmacytomas was comparable. No differences in detection frequency of high-risk cytogenetic aberrations were found in groups of patients with RAS-ERK pathway genes mutations and without them. A tendency towards a lower frequency of achieving complete remission after induction therapy was noted in patients with mutated gene status compared to patients without MAP kinase genes mutations (17 % *versus* 41 %; *p* = 0.07). At control time points after auto-transplantation, the trend remained: patients with MAP kinase genes mutations achieved a deep antitumor response 2 times less often compared to patients without mutations (30 % *versus* 59.5 %; *p* = 0.051). The probability of two-year progression-free survival of patients with MAP kinase genes mutations was significantly lower (*p* < 0.05) – 62 % *versus* 92 % for patients without *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes mutations.

Conclusion. Due to the complex genetic structure and spatial anatomical heterogeneity of MM, the study of various localization tumors is extremely relevant. When mutations in the MAP kinase genes are detected, the antitumor response at various therapy stages is worse, and the probability of progression-free survival is significantly lower than in patients without mutations in these genes.

Keywords: multiple myeloma, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes, liquid biopsy, plasma free circulating tumor DNA, plasmacytoma

For citation: Soloveva M.V., Solovev M.V., Yakutik I.A. et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes mutations in tumor cells of various localizations and their impact on the treatment outcomes of patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):81–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-81-91>

Введение

При множественной миеломе (ММ) существует феномен пространственно-временной гетерогенности опухолевых клонов. Различающиеся генетические нарушения одномоментно могут наблюдаться в опухоли различной локализации у одного больного, а по мере прогрессирования появляются новые субклоны, отличающиеся от предкового клона [1, 2]. В рутинной практике применяется цитогенетическое исследование костного мозга для определения группы риска ММ. Однако с учетом анатомической гетерогенности ММ и сложной генетической структуры опухоли результаты исследования одного образца костного мозга в ряде случаев не могут предоставить исчерпывающую, достоверную информацию. Так, в практике врача-гематолога нередко встречаются пациенты с ММ группы

стандартного цитогенетического риска, при этом не удается достичь глубокого противоопухолевого ответа, несмотря на смену линий терапии и высокодозные методы.

В этом аспекте становится актуальной разработка нового или дополнительного диагностического инструмента для уточнения группы риска, которым может стать жидкостная биопсия. В ее основе лежит анализ опухолевой ДНК, свободно циркулирующей в плазме (сДНК). Метод не является новым, однако в последние годы интерес к нему возрастает. Роль жидкостной биопсии при ММ требует уточнения. Изучается применение сДНК в плазме для прогнозирования ММ, оценки минимальной остаточной болезни. В 2018 г. опубликованы результаты исследования, в котором сопоставлялись парные образцы опухоли

(сцДНК в плазме и костный мозг) 42 больных ММ для определения минимальной остаточной болезни. Показано, что только в 49 % случаев результаты минимальной остаточной болезни совпали в сцДНК в плазме и костном мозге, при этом наиболее частое расхождение заключалось в неопределяемой резидуальной болезни в плазме при наличии минимальной остаточной болезни в образцах костного мозга [3]. Использование дополнительных молекулярных мишеней, вероятно, позволит улучшить применимость метода [4, 5]. Существуют препятствия для применения жидкостной биопсии. Исследования опухолевой сцДНК обладают определенными ограничениями, обусловленными особенностью ее метаболизма. До внедрения в широкую практику необходима стандартизация используемых методов исследования сцДНК. Пока исследование сцДНК при ММ носит поисковый характер, однако вполне вероятно применение жидкостной биопсии в будущем для решения прикладных задач.

Несмотря на внедрение в практику новых таргетных противоопухолевых препаратов, бурно развивающиеся клеточные технологии, высокодозную терапию, ММ остается неизлечимым заболеванием и неуклонно прогрессирует в большинстве случаев. Недостаточно изученными остаются механизмы развития химиорезистентности опухоли и патогенез плазмочитом. Санация костного мозга при одновременной резистентности плазмочитомы к проводимой терапии — частая проблема, обусловленная клональной анатомической гетерогенностью миеломы. Продолжается изучение aberrантных сигнальных путей, которые способствуют прогрессированию опухоли. При наличии точки приложения становится оправданной попытка применения препаратов, обычно не используемых для лечения ММ. Так, при гиперэкспрессии BCL-2 у больных с t(11;14) используется венетоклакс, в случае активации пути JAK2 — руксолитиниб, при мутациях в генах сигнального пути RAS (*BRAF* V600E) осуществляются попытки применения вемурафениба. Активно изучаются иные сигнальные пути — NF-κB и PI3K/mTOR, продолжается поиск новых потенциальных мишеней для таргетного воздействия [6]. Поскольку гены *KRAS/NRAS/BRAF* являются участниками пути MAPK, обсуждается вопрос применения у больных ММ и с мутациями в этих генах ингибиторов MAPK в сочетании с иммуномодулирующими препаратами [7–9]. Исследованию мутаций в генах *KRAS, NRAS, BRAF* посвящено множество работ, однако интерес к их изучению не ослабевает [10]. Данные относительно влияния мутаций в генах RAS-ERK-каскада на течение болезни, представленные в литературе, противоречивы [10–12].

Цель исследования — изучение мутаций в генах *KRAS, NRAS, BRAF* в опухолевой сцДНК в плазме и костном мозге у больных впервые диагностированной ММ и анализ результатов терапии в зависимости от статуса генов.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование с сентября 2021 г. по ноябрь 2024 г. включены 100 пациентов (45 мужчин и 55 женщин) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–83 лет (медиана — 55 лет): 41 пациент без плазмочитом, 59 — с плазмочитомами. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе — 2014. Индукционную терапию выполняли по бортезомиб-содержащим программам, противоопухолевый ответ оценивали согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе — 2016. Кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) являлись 57 пациентов, не являлись кандидатами 43 больных. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера с оценкой статистической значимости *log-rank*-тестом. Анализ таблиц сопряженности выполнен с использованием двустороннего критерия Фишера для оценки значимости.

Проведена позитивная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (STEMCELL Technologies, Канада) согласно протоколу производителя. Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* CD138⁺-клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 и множественных трисомий (Wuhan HealthCare Biotechnology, Китай). При обнаружении t(4;14), t(14;16), del17p13, амплификации 1q21 больного относили к группе высокого цитогенетического риска.

У 100 пациентов молекулярно-генетическое исследование проводили на геномной ДНК, выделенной из образцов CD138⁺-клеток костного мозга, у 81 пациента дополнительно исследованы образцы опухолевой сцДНК в плазме. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* изучали методом высокопроизводительного секвенирования (MiSeq, Illumina, США) с подтверждением находок методом секвенирования по Сэнгеру (Нанофор 05, ЗАО «Синтол», Россия). Мутацию *BRAF* V600E определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (CFX96 Touch, Bio-Rad, США).

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. У 59 % пациентов отмечены плазмочитомы в дебюте ММ. Превалировали костные плазмочитомы — 88 % наблюдений; экстрамедуллярные плазмочитомы отмечены у 3 % пациентов; еще в 9 % случаев обнаружено сочетание 2 типов плазмочитом.

Цитогенетическое исследование костного мозга выполнено 98 пациентам, у половины определены цитогенетические aberrации высокого риска.

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой ($n = 100$)Table 1. Characteristics of multiple myeloma patients ($n = 100$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	55 (29–83)
Мужчины/женщины, n Males/females, n	45/55
Тип секретиции, %: Type of secretion, %:	
G	61
A	20
BJ	15
D	4
Тип свободной легкой цепи, %: Free light chain type, %:	
κ	59
λ	41
Стадия по Durie–Salmon, %: Durie–Salmon stage, %:	
IA, IB	7
IIA	17
IIIA	59
IIIB	16
Не определена Not available	1
Стадия по Международной системе стадирования ($n = 69$), %: International Staging System stage ($n = 69$), %:	
I	45
II	29
III	26
Медиана концентрации гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin concentration (range), g/L	110 (66–156)
Медиана содержания лактатдегидрогеназы (диапазон), Е/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	173 (65–694)
Медиана концентрации плазматических клеток в миелограмме (диапазон), % Median plasma cells concentration in bone marrow aspiration (range), %	16 (2–47,6)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> ($n = 98$), n (%): Fluorescence <i>in situ</i> hybridization ($n = 98$), n (%):	
стандартный риск standard risk	46 (47)
высокий риск high risk	52 (53)
Наличие плазмочитом, n (%): Plasmacytomas, n (%):	
есть: yes:	59 (59)
костные bone	52 (88)
экстрamedулярные extramedullary	2 (3)
костные и экстрamedулярные bone and extramedullary	5 (9)
нет no	41 (41)

Частота выявления мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в сДНК и/или костном мозге во всей группе составила 50 % (50 из 100). Мутация в гене *KRAS* определена у 19 (19 %) больных, в гене *NRAS* — у 17 (17 %), в гене *BRAF* — у 10 (10 %). В 4 % случаев подтверждено наличие одновременно 2 мутаций в различных генах. Мы проанализировали частоту цитогенетических аберраций высокого риска в 2 группах больных — с мутациями в генах MAP-киназ и без таковых. Из 98 пациентов с выполненным цитогенетическим исследованием у 50 больных выявлялись мутации в генах MAP-киназ в каком-либо локусе опухоли, у 48 больных гены не были мутированы. В группе с мутациями в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* высокий риск зафиксирован у 48 % (24 из 50) пациентов, в группе без мутаций аберрации высокого риска встречались в 58 % (28 из 48) случаев.

Частота выявления мутаций в генах MAP-киназ в каком-либо из опухолевых локусов у больных с плазмочитомы и без таковых была сопоставима и составила 53 % (31 из 59) и 42 % (17 из 41) соответственно.

Парные образцы опухоли (CD138⁺-клетки костного мозга и сДНК в плазме) проанализированы у 81 пациента с ММ, у 49 больных с плазмочитомы и у 32 без плазмочитом. У больных с плазмочитомы статистически значимо чаще выявлялись мутации в опухолевой сДНК в плазме по сравнению с пациентами без плазмочитом (24,5 % против 6,3 %; $p = 0,03$). Так, мутации в генах MAP-киназ в опухолевой сДНК обнаружены у 12 из 49 больных группы с плазмочитомы и только у 2 из 32 пациентов без плазмочитом (табл. 2).

Совпадение идентичных мутаций в 2 локализациях опухоли отмечено у 5 больных группы с плазмочитомы. В группе пациентов без плазмочитом совпадения мутаций в костном мозге и сДНК в плазме не отмечено.

Большинство мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* затрагивали классические кодоны: 12, 13 и 61. Исследуя профиль мутаций в генах MAP-киназ во всей группе, мы также обнаружили варианты, когда мутации в гене *KRAS* или *NRAS* носили необычный характер. При анализе частоты выявления классических и неклассических мутаций в различных локализациях опухоли обнаружена следующая закономерность. Мутации в необычных локусах генов *KRAS* и *NRAS* статистически значимо чаще встречались в опухолевой сДНК по сравнению с субстратом костного мозга ($p = 0,006$) (табл. 3).

Примечательно, что в случае обнаружения мутаций в необычных локусах генов *KRAS* и *NRAS* у пациентов преобладали факторы агрессивного течения ММ.

В табл. 4 приведены данные 10 пациентов, в субстрате опухоли которых выявлены экзотические мутации. У всех пациентов с редкими вариантами мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* наблюдалось многообразие факторов неблагоприятного прогноза, спектр которых формирует понятие миеломы высокого риска. Так,

Таблица 2. Мутации в генах MAP-киназ в опухолевой свободно циркулирующей ДНК в зависимости от наличия плазмоцитом
Table 2. MAP kinase genes mutations in free circulating tumor DNA depending on the plasmacytomas presence

Мутации в гене <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> или <i>BRAF</i> Mutations in <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> or <i>BRAF</i> gene	Число пациентов с множественной миеломой Number of patients with multiple myeloma		<i>p</i>
	с плазмоцитомами (<i>n</i> = 49) with plasmacytomas (<i>n</i> = 49)	без плазмоцитом (<i>n</i> = 32) without plasmacytomas (<i>n</i> = 32)	
Есть Yes	12	2	0,03
Нет No	37	30	

Таблица 3. Мутации в различных кодонах генов MAP-киназ в костном мозге и свободно циркулирующей (сцДНК)
Table 3. Mutations in various codons of MAP kinase genes in bone marrow and free circulating tumor DNA (ctDNA)

Мутации в кодонах гена <i>KRAS</i> или <i>NRAS</i> Mutations in codons of <i>KRAS</i> or <i>NRAS</i> gene	Локализация опухоли, <i>n</i> Tumor localization, <i>n</i>		<i>p</i>
	Костный мозг (35 из 100) Bone marrow (35 of 100)	сцДНК (11 из 81) ctDNA (11 of 81)	
Классические Classical	31	5	0,006
Неклассические Non-classical	4	6	

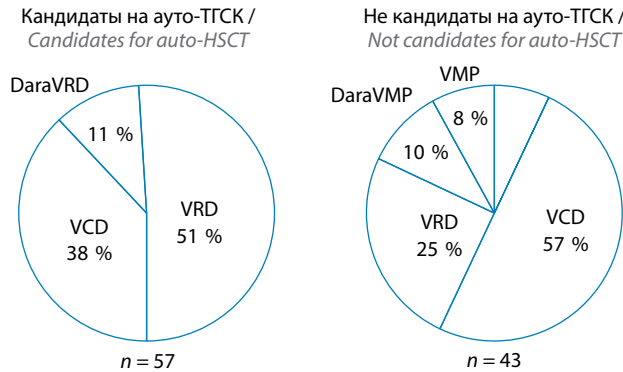


Рис. 1. Схемы 1-й линии индукционной терапии больных множественной миеломой. Здесь и на рис. 2, 3: ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
Fig. 1. First-line induction therapy regimens for multiple myeloma patients. Here and in Fig. 2, 3: auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

у больного 1 с делецией 1 нуклеотида в гене *KRAS*, помимо цитогенетических aberrаций, высокой активности лактатдегидрогеназы, распространенной стадии по Международной системе стадирования, наблюдался сопутствующий AL-амилоидоз, а течение заболевания носило рефрактерно-рецидивирующий характер. У некоторых больных (2, 4, 6), несмотря на реализованную высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК, полная ремиссия так и не достигнута. В 2 других случаях выявления необычных мутаций в генах *NRAS* и *KRAS* (пациенты 3, 5) агрессивное течение заболева-

ния не позволило выполнить необходимый объем терапии, пациенты умерли на этапе индукционного лечения. Таким образом, обнаруженные закономерности диктуют необходимость дальнейшего научного поиска в этом направлении.

Из 100 пациентов, включенных в исследование, 57 рассмотрены в качестве кандидатов на ауто-ТГСК, 43 пациента не являлись кандидатами на высокодозное лечение ввиду пожилого возраста, коморбидности или рефрактерного течения болезни. Схемы 1-й линии индукционной терапии представлены на рис. 1. Кандидатам на ауто-ТГСК в половине случаев проводилась терапия по схеме VRD, в 38 % наблюдений – VCD, еще 11 % больных назначались квадриплеты с добавлением даратумумаба. Не кандидаты на ауто-ТГСК более чем в половине случаев получали схему VCD, в четверти наблюдений – VRD, в 10 % случаев – схемы с включением даратумумаба, еще 8 % больным назначалась схема VMP. На момент анализа ауто-ТГСК выполнена 55 больным, из них 4 пациентам, помимо аутологичной, выполнена аллогенная ТГСК, 2 пациентам запланирована ауто-ТГСК.

После индукционной терапии противоопухолевый ответ оценен у 95 пациентов: 46 с мутациями в генах MAP-киназ в каком-либо из опухолевых локусов и 49 без мутаций в исследуемых генах (табл. 5).

Наблюдалась тенденция к тому, что у лиц с мутациями в генах MAP-киназ полная ремиссия после индукции достигалась реже, чем у пациентов без мутаций

Таблица 4. Неблагоприятные прогностические факторы у больных множественной миеломой (ММ) с редкими вариантами мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*

Table 4. Adverse prognostic factors in multiple myeloma (MM) patients with rare mutation variants in *KRAS* and *NRAS* genes

Номер пациента Patient number	Редкие мутации в генах <i>KRAS</i> и <i>NRAS</i> Rare mutation variants in <i>KRAS</i> and <i>NRAS</i> genes		Клинико-лабораторные особенности ММ Clinical and laboratory features of MM
	CD138 ⁺ -клетки костного мозга CD138 ⁺ bone marrow cells	Свободно циркулирующая ДНК Free circulating tumor DNA	
1	Ген не мутирован The gene is not mutated	<i>KRAS</i> del	Высокая активность ЛДГ; III стадия по ISS; double-hit del17p13, 1q21; амилоидоз; рефрактерно-рецидивирующее течение High LDH activity; ISS stage III; double-hit del17p13, 1q21; amyloidosis; refractory/relapsing course
2	Ген не мутирован The gene is not mutated	<i>NRAS</i> L95P	1q21; достижение лишь частичной ремиссии после 1 ауто-ТГСК 1q21; achievement of only partial remission after 1 auto-HSCT
3	<i>KRAS</i> L19F	Ген не мутирован The gene is not mutated	III стадия по ISS; double-hit t(14;16), 1q21; рефрактерно-рецидивирующее течение, смерть на индукции ISS stage III; double-hit t(14;16), 1q21; refractory/relapsing course, induction death
4	<i>KRAS</i> G12S	<i>KRAS</i> V29A	t(4;14); достижение лишь очень хорошей частичной ремиссии после 2 ауто-ТГСК t(4;14); achievement of only very good partial remission after 2 auto-HSCT
5	<i>NRAS</i> Y64N	Ген не мутирован The gene is not mutated	Плазмоклеточный лейкоз; высокая активность ЛДГ; 1q21; экстрамедуллярные плазмоцитомы; D-миелома; смерть на индукции Plasma cell leukemia; high LDH activity; 1q21; extramedullary plasmacytomas; D-myeloma; induction death
6	<i>KRAS</i> A59G	Ген не мутирован The gene is not mutated	Достижение лишь частичной ремиссии после ауто-ТГСК Achievement of only partial remission after auto-HSCT
7	<i>NRAS</i> Q61R	<i>NRAS</i> A83V	Плазмоклеточный лейкоз; экстрамедуллярная плазмоцитома; 1q21; ранний рецидив после ауто-ТГСК Plasma cell leukemia; extramedullary plasmacytoma; 1q21; early relapse after auto-HSCT
8	Ген не мутирован The gene is not mutated	<i>KRAS</i> K88E	Экстрамедуллярная плазмоцитома Extramedullary plasmacytoma
9	Ген не мутирован The gene is not mutated	<i>KRAS</i> L19F	1q21; III стадия по ISS; гломерулонефрит с отложением C3-компонента комплемента 1q21; ISS stage III; glomerulonephritis with C3 complement component deposition

Окончание табл. 4

End of table 4

Номер пациента Patient number	Редкие мутации в генах <i>KRAS</i> и <i>NRAS</i> Rare mutation variants in <i>KRAS</i> and <i>NRAS</i> genes		Клинико-лабораторные особенности ММ Clinical and laboratory features of MM
	CD138 ⁺ -клетки костного мозга CD138 ⁺ bone marrow cells	Свободно циркулирующая ДНК Free circulating tumor DNA	
10	<i>NRAS</i> S87I (G260T)	Нет данных No data	1q21; массивная костная плазмочитома L5 1q21; massive L5 bone plasmacytoma

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ISS – Международная система стадирования; ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Note. LDH – lactate dehydrogenase; ISS – International Staging System; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 5. Противоопухолевый ответ после индукции у больных множественной миеломой в зависимости от мутаций в генах *RAS*-*ERK*-каскада
Table 5. Antitumor response after induction therapy in multiple myeloma patients depending on *RAS*-*ERK* pathway genes mutations

Противоопухолевый ответ Antitumor response	n (%)	
	с мутациями (n = 46) with mutations (n = 46)	без мутаций (n = 49) without mutations (n = 49)
Полная ремиссия Complete remission	8 (17 %)	13 (27 %)
Очень хорошая частичная ремиссия Very good partial remission	13 (28)	12 (24)
Частичная ремиссия Partial remission	16 (35)	18 (37)
Стабилизация Stabilization	5 (11)	5 (10)
Прогрессирование Progression	4 (9)	1 (2)

(17 % против 27 % соответственно), а прогрессирование фиксировалось чаще (9 % против 2 % соответственно). Вторая линия терапии назначалась в одинаковом числе наблюдений – 39 и 41 % больных с мутациями и без мутаций в исследуемых генах соответственно.

В группе 46 больных с мутациями в генах *RAS*-*ERK*-каскада мы проанализировали противоопухолевый ответ после индукционного этапа лечения в зависимости от того, в каком гене обнаружена мутация (табл. 6).

Распределение больных по категориям противоопухолевого ответа в зависимости от того, в каком гене произошла мутация, примерно одинаково.

В анализ эффективности высокодозной химиотерапии включен 51 больной; 4 больных, которым помимо ауто-ТГСК выполнена аллогенная ТГСК, исключены. Из 51 пациента, которым проведена ауто-ТГСК, у 24 обнаружены мутации в генах *MAP*-киназ; у 27 больных гены не были мутированы в костном мозге и/или сДНК.

Противоопухолевый ответ больных ММ после индукции и на 100-й день после ауто-ТГСК в зависимости от выявления мутаций в каком-либо из 3 генов приведен на рис. 2.

В группе с мутациями в контрольный срок после ауто-ТГСК обследовано 23 пациента, 1 больной погиб от осложнений раннего посттрансплантационного периода. Замечена тенденция к меньшей частоте достижения полной ремиссии после индукционного этапа лечения в группе больных с мутированным статусом генов по сравнению с группой пациентов без мутаций в генах *MAP*-киназ (17 % против 41 %; $p = 0,07$). На сроке 100 дней после ауто-ТГСК тенденция сохранилась: у больных с мутациями в генах *MAP*-киназ в 2 раза реже достигался глубокий противоопухолевый ответ (полная ремиссия) по сравнению с пациентами, гены которых не были мутированы (30 % против 59,5 %; $p = 0,051$).

Оценена выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от мутаций в генах *RAS*-*ERK*-каскада

Таблица 6. Противоопухолевый ответ после индукции у больных множественной миеломой в зависимости от гена MAP-киназ, несущего мутацию
Table 6. Antitumor response after induction in multiple myeloma patients depending on the MAP kinase gene carrying the mutation

Противоопухолевый ответ Antitumor response	n			
	Мутация в гене <i>KRAS</i> <i>KRAS</i> gene mutation (n = 17)	Мутация в гене <i>NRAS</i> <i>NRAS</i> gene mutation (n = 16)	Мутация в гене <i>BRAF</i> <i>BRAF</i> gene mutation (n = 9)	Мутация в 2 генах Mutation in 2 genes (n = 4)
Полная ремиссия Complete remission	3	2	2	1
Очень хорошая частичная ремиссия Very good partial remission	4	4	3	2
Частичная ремиссия Partial remission	7	5	3	1
Стабилизация Stabilization	2	3	—	—
Прогрессирование Progression	1	2	1	—

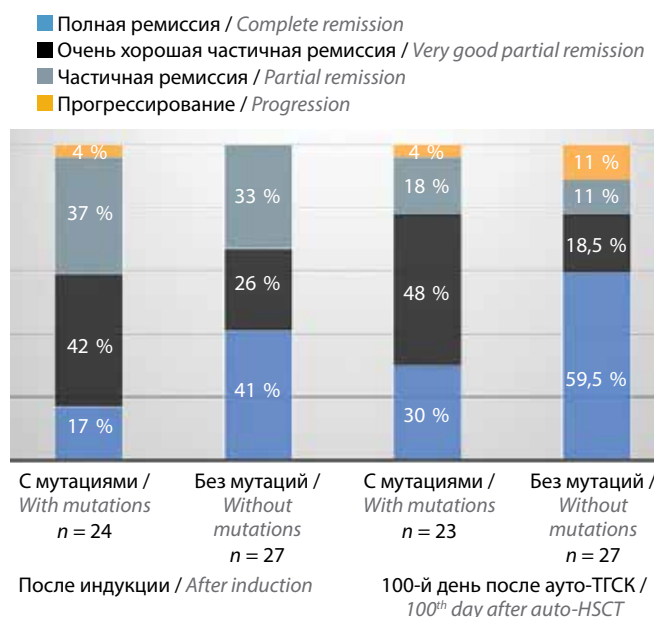


Рис. 2. Противоопухолевый ответ на разных этапах терапии у больных множественной миеломой в зависимости от мутаций в генах MAP-киназ

Fig. 2. Antitumor response at different therapy stages in multiple myeloma patients depending on MAP kinase genes mutations

(рис. 3). Вероятность 2-летней ВБП больных с мутированным статусом генов MAP-киназ была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) и составила 62 % против 92 % для больных без мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в костном мозге и/или сДНК в плазме.

Обсуждение

Сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK играет важную роль в фундаментальных биологических процессах, таких как пролиферация, адгезия и миграция клеток, апоптоз, ангиогенез. Мутации в генах в *KRAS*,

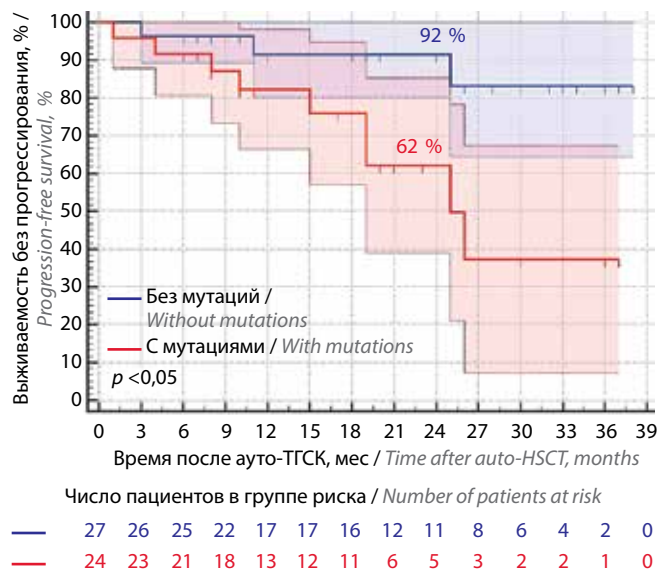


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой в зависимости от мутаций в генах MAP-киназ в субстрате опухоли

Fig. 3. Progression-free survival of multiple myeloma patients depending on MAP kinase genes mutations in tumor substrate

NRAS и *BRAF* являются наиболее частыми драйверными событиями при ММ. Частота выявления мутаций в генах MAP-киназ у больных впервые диагностированной ММ, по данным настоящей работы, составила 50 %, что согласуется с данными литературы [13, 14]. Частота обнаружения мутаций в генах RAS-ERK-каскада возрастает по мере прогрессирования заболевания, что отражает участие сигнального пути в патогенезе. Согласно данным секвенирования всего экзона, мутации в *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* зарегистрированы у 21, 19 и 7 % пациентов с впервые диагностированной ММ соответственно [15]. Результаты, полученные

в настоящей работе, сходны: 19, 17 и 10 % соответственно. Еще в 4 % случаев нами подтверждено наличие одновременно 2 мутаций в различных генах.

При сопоставлении результатов цитогенетического исследования и мутационного статуса генов различия не выявлены: aberrации высокого риска наблюдались у 48 % пациентов с мутациями и у 58 % больных без мутаций в каком-либо из локусов опухоли. При анализе в 2 группах больных — с плазмоцитомами и без таковых — частота обнаружения мутаций в генах RAS-ERK-каскада в какой-либо локализации опухоли оказалась сопоставимой, однако получены интересные данные при изучении парных образцов опухоли. Так, у больных с плазмоцитомами статистически значимо чаще выявлялись мутации в опухолевой сцДНК в плазме по сравнению с пациентами без плазмоцитом. Это наблюдение является возможным свидетельством того, что жидкостная биопсия может быть альтернативой тканевой биопсии и применяться для прогнозирования плазмоцитом. В литературе мы нашли подтверждение этой гипотезе [16].

Ранее мы упоминали, что жидкостная биопсия может стать ценным инструментом поиска новых факторов неблагоприятного прогноза ММ [17]. В качестве таких факторов, предположительно, рассматриваются мутации, затрагивающие необычные, неклассические кодоны генов *KRAS*, *NRAS*. В настоящем исследовании приведены данные 10 пациентов, у которых в сцДНК или костном мозге выявлены неканонические мутации. У этих пациентов прослеживается множество различных клинико-лабораторных параметров, ассоциированных с неблагоприятным течением ММ. На наш взгляд, необходимо дальнейшее исследование в этом направлении на большей выборке больных.

Мутации в гене *BRAF*, обнаруживаемые при различных видах рака, нечасты при ММ. Мы определяли мутацию V600E в гене *BRAF*. Известно, что при ММ могут затрагиваться и другие кодоны. Так, в исследовании 2018 г. отмечено уникальное преобладание вариантов *BRAF* D594N в подгруппе t(14;16) [18]. Требуется дальнейшее изучение *BRAF*-положительной миеломы для понимания механизмов активации сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK и определения роли таргетных препаратов в лечении.

Уточнение, какая мутация в гене *BRAF* присутствует у пациента, имеет прикладное значение, так как *BRAF*-ингибиторы селективны в отношении мутации *BRAF* V600E [19]. В силу иного биологического механизма действия применять ингибиторы *BRAF* у больных с мутациями в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* D594N нецелесообразно [20]. В литературе представлены немногочисленные данные о применении ингибиторов *BRAF* у пациентов с ММ с мутацией в гене *BRAF* V600E. В 2017 г. U.J.M. Меу и соавт. представили опыт успешного применения комбинации вемурафениба и кобиметиниба у молодого пациента с рефрактерной экстрамедуллярной ММ с мутацией в гене *BRAF*

V600E [21]. В 2018 г. докладывались результаты многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности вемурафениба у больных с разными видами неоплазий (VE-BASKET). В это исследование включены 9 больных с рефрактерным течением ММ. У 2 из них терапия вемурафенибом оказалась высокоэффективной, пациенты находились в длительной ремиссии (более 20 мес) на момент окончания исследования. Отсутствие противоопухолевого эффекта у остальных пациентов свидетельствовало о том, что мутация в гене *BRAF* V600E не оказывала первостепенного влияния на течение болезни, являясь лишь одной из поломок в сложном геномном ландшафте ММ [22]. В проспективном многоцентровом исследовании II фазы, результаты которого опубликованы в 2023 г., оценивались эффекты ингибирования *BRAF*/MEK с использованием энкорафениба и биниметиниба у 12 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ с мутацией *BRAF* V600E. В исследование включались больные, в среднем получившие 5 линий терапии. Общий уровень ответа был высоким и составил 83,3 %, а медиана ВБП составила 5,6 мес, что характеризует эту терапию как успешный подход таргетного воздействия [23]. В другом исследовании изучались вопросы приобретения резистентности опухолевых миеломных клеток к лечению ингибиторами *BRAF*. Авторы показали, что в основе адаптации опухолевой клетки к таргетной терапии лежат изменения в транскрипции и эпигенетической регуляции генов [24, 25].

Несмотря на равное распределение больных по группам цитогенетического риска, у больных с мутациями в генах MAP-киназ прослежена тенденция к худшим результатам противоопухолевого лечения. Так, на группе 95 больных показано, что у пациентов с мутациями полная ремиссия после индукции достигалась реже, чем у пациентов без мутаций (17 % против 27 %), а прогрессирование фиксировалось чаще (9 % против 2 %). Эти результаты согласуются с данными, опубликованными в 2023 г. [12].

В целом, анализируя литературу, можно заметить неоднозначные выводы о влиянии мутаций в генах RAS-ERK-каскада на результаты лечения больных ММ. Исследователи не едины во мнении, мутация в каком из генов приводит к отрицательным последствиям [11, 14, 26]. По данным настоящего исследования, при изучении категорий противоопухолевого ответа в выборке пациентов — кандидатов на ауто-ТГСК тенденция к меньшей частоте достижения полной ремиссии сохранялась и в контрольные сроки после трансплантации. Статистически значимые различия отмечены в оценке ВБП группы больных, которым проведена ауто-ТГСК. Так, вероятность 2-летней ВБП больных с мутациями в генах MAP-киназ была значимо ниже и составила 62 % против 92 % для больных без мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в одном из локусов опухоли. Сходные данные о худших показателях ВБП больных с мутациями в генах MAP-киназ по сравнению

с больными без мутаций опубликованы N. Li и соавт. в 2023 г. [25]. В то же время есть данные, напротив, демонстрирующие взаимосвязь между мутированным статусом этих генов и более продолжительными показателями выживаемости, а также отрицающие ассоциацию мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* с прогнозом течения ММ [15, 27]. Таким образом, этот вопрос остается открытым, требует исследования на представительной выборке пациентов, получающих единообразное лечение современными классами препаратов.

Заключение

Ввиду сложной генетической структуры и пространственной анатомической гетерогенности ММ

исследование опухоли различной локализации является крайне актуальным. Жидкостная биопсия при ММ может применяться для поиска новых факторов неблагоприятного прогноза. Такими факторами, вероятно, станут мутации в генах *KRAS* и *NRAS*, затрагивающие неклассические локусы. По данным проведенного исследования, при обнаружении мутаций в генах MAP-киназ в какой-либо локализации опухоли отмечается тенденция к худшим показателям противоопухолевого ответа. Вероятность 2-летней ВБП статистически значимо ниже при обнаружении мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* у больных — кандидатов на ауто-ТГСК по сравнению с пациентами без мутаций в исследуемых генах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rasche L., Chavan S.S., Stephens O.W. et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun* 2017;8(1):268. DOI: 10.1038/s41467-017-00296-y
2. Bolli N., Avet-Loiseau H., Wedge D.C. et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 2014;5:2997. DOI: 10.1038/ncomms3997
3. Mazzotti C., Buisson L., Maheo S. et al. Myeloma MRD by deep sequencing from circulating tumor DNA does not correlate with results obtained in the bone marrow. *Blood Adv* 2018;2(21):2811–3. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018025197
4. Kis O., Kaedbey R., Chow S. et al. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. *Nat Commun* 2017;8:15086. DOI: 10.1038/ncomms15086
5. Mithraprabhu S., Khong T., Ramachandran M. et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. *Leukemia* 2017;31(8):1695–705. DOI: 10.1038/leu.2016.366
6. Anwer F., Gee K.M., Ifikhar A. et al. Future of personalized therapy targeting aberrant signaling pathways in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(7):397–405. DOI: 10.1016/j.clml.2019.03.017
7. Shirazi F., Jones R.J., Singh R.K. et al. Activating *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* mutants enhance proteasome capacity and reduce endoplasmic reticulum stress in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(33):20004–14. DOI: 10.1073/pnas.2005052117
8. Yang Y., Bolomsky A., Oellerich T. et al. Oncogenic RAS commandeers amino acid sensing machinery to aberrantly activate mTORC1 in multiple myeloma. *Nat Commun* 2022;13(1):5830. DOI: 10.1038/s41467-022-33618-w
9. Pasca S., Tomuleasa C., Teodorescu P. et al. *KRAS/NRAS/BRAF* mutations as potential targets in multiple myeloma. *Front Oncol* 2019;9:1137. DOI: 10.3389/fonc.2019.01137
10. Laganà A., Perumal D., Melneko D. et al. Integrative network analysis identifies novel drivers of pathogenesis and progression in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2018;32(1):120–30. DOI: 10.1038/leu.2017.197
11. Mulligan G., Lichter D.I., Di Bacco A. et al. Mutation of *NRAS* but not *KRAS* significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood* 2014;123(5):632–9. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504340
12. Perroud C., Thurian D., Andres M. et al. Effect of MAPK activation via mutations in *NRAS*, *KRAS* and *BRAF* on clinical outcome in newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2023;41(5):912–21. DOI: 10.1002/hon.3208
13. Hu Y., Chen W., Wang J. Progress in the identification of gene mutations involved in multiple myeloma. *Onco Targets Ther* 2019;12:4075–80. DOI: 10.2147/OTT.S205922
14. Chng W.J., Gonzalez-Paz N., Price-Troska T. et al. Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(12):2280–4. DOI: 10.1038/leu.2008.142
15. Walker B.A., Boyle E.M., Wardell C.P. et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3911–20. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1503
16. Vlachová M., Pečinka L., Gregorová J. et al. Liquid biopsy of peripheral blood using mass spectrometry detects primary extramedullary disease in multiple myeloma patients. *Sci Rep* 2024;14(1):18777. DOI: 10.1038/s41598-024-69408-1
17. Soloveva M., Solovev M., Risinskaya N. et al. Loss of heterozygosity and mutations in the RAS-ERK pathway genes in tumor cells of various loci in multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2024;25(17):9426. DOI: 10.3390/ijms25179426
18. Walker B.A., Mavrommatis K., Wardell C.P. et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(6):587–97. DOI: 10.1182/blood-2018-03-840132
19. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF*V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
20. Heidorn S.J., Milagre C., Whittaker S. et al. Kinase-dead *BRAF* and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209–21. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.040
21. Mey U.J.M., Renner C., von Moos R. Vemurafenib in combination with cobimetinib in relapsed and refractory extramedullary multiple myeloma harboring the *BRAF*V600E mutation. *Hematol Oncol* 2017;35(4):890–3. DOI: 10.1002/hon.2353
22. Raje N., Chau I., Hyman D.M. et al. Vemurafenib in patients with relapsed refractory multiple myeloma harboring *BRAF*^{V600E} mutations: a cohort of the histology-independent VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol* 2018;2:PO.18.00070. DOI: 10.1200/PO.18.00070
23. Giesen N., Chatterjee M., Scheid C. et al. A phase 2 clinical trial of combined *BRAF*/MEK inhibition for *BRAF*^{V600E}-mutated multiple myeloma. *Blood* 2023;141(14):1685–90. DOI: 10.1182/blood.2022017789

24. Waldschmidt J.M., Kloeber J.A., Anand P. et al. Single-cell profiling reveals metabolic reprogramming as a resistance mechanism in *BRAF*-mutated multiple myeloma. Clin Cancer Res 2021;27(23):6432–44. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2040
25. Li N., Lin P., Zuo Z. et al. Plasma cell myeloma with *RAS/BRAF* mutations is frequently associated with a complex karyotype, advanced stage disease, and poorer prognosis. Cancer Med 2023;12(13):14293–304. DOI: 10.1002/cam4.6103
26. Liu P., Leong T., Quam L. et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. Blood 1996;88(7):2699–706.
27. Gebauer N., Biersack H., Czerwinski A.C. et al. Favorable prognostic impact of RAS mutation status in multiple myeloma treated with high-dose melphalan and autologous stem cell support in the era of novel agents: a single center perspective. Leuk Lymphoma 2016;57(1):226–9. DOI: 10.3109/10428194.2015.1046863

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание и окончательное одобрение текста статьи;

М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, редактирование и окончательное одобрение текста статьи;

И.А. Якутик, Б.В. Бидерман, Н.В. Рисинская, Е.Е. Никулина, Т.Н. Обухова: проведение исследований, анализ данных, окончательное одобрение текста статьи;

А.В. Попова: сбор данных для анализа, окончательное одобрение текста статьи;

А.Б. Судариков, Л.П. Менделеева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Soloveva: concept development, review of publications, data analysis, article writing, final article approval;

M.V. Solovjev: data analysis and interpretation, statistical analysis, article editing, final article approval;

I.A. Yakutik, B.V. Biderman, N.V. Risinskaya, E.E. Nikulina, T.N. Obukhova: conducting research, data analysis, final article approval;

A.V. Popova: data collection for analysis, final article approval;

A.B. Sudarikov, L.P. Mendeleva: concept and design development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

И.А. Якутик / I.A. Yakutik: <https://orcid.org/0000-0002-5532-1122>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0009-0008-2681-7365>

Н.В. Рисинская / N.V. Risinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 25-25-20201.

Funding. The study was performed with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 25-25-20201.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протокол № 165 от 10.06.2021).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 165 dated 10.06.2021).

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

Статья поступила: 23.06.2025. Принята к публикации: 28.07.2025. Опубликована онлайн: 10.12.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 28.07.2025. Published online: 10.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Фармакогенетические исследования токсичности метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей

З.К. Симавонян^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,3,4}, О.Д. Гурьева¹, Л. Сердан Рамос⁵, В.В. Семенова⁵, Т.В. Наседкина⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

⁵ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Контакты: Заруи Кайцаковна Симавонян zarui@inbox.ru

Введение. Современные подходы к лечению неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей учитывают морфоиммуногистохимические особенности опухоли, стадию и прогностическую группу риска. Но независимо от используемого протокола при распространенных стадиях НХЛ применяется метотрексат (МТХ) в высоких (1000–5000 мг/м²) дозах. Подобный подход статистически значимо повысил показатели выживаемости больных, позволяя достичь излечения у подавляющего большинства пациентов. Существенным недостатком МТХ является широкий спектр органной токсичности, что остается клинически значимой проблемой.

Известным фактором прогноза развития токсических явлений МТХ является фармакокинетический параметр – задержка экскреции МТХ, которая повышает длительность воздействия препарата и вызывает усиление проявлений органной токсичности. Межиндивидуальная вариабельность проявлений токсичности частично может быть обусловлена полиморфизмами генов, которые участвуют в метаболизме МТХ. Опубликованные данные зачастую противоречивы, поэтому актуальны дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования – определить влияние фармакогенетических маркеров на риск развития органной токсичности МТХ у пациентов детского возраста с различными вариантами НХЛ.

Материалы и методы. С 2020 по 2024 г. в исследование включены 103 пациента детского возраста (2–18 лет), которым согласно клиническим рекомендациям Минздрава России верифицирован один из вариантов НХЛ и инициировано противоопухолевое лечение по протоколам полихимиотерапии с включением высокодозного МТХ.

Всем пациентам выполняли генетическое исследование методом аллель-специфичной гибридизации на биологическом микрочипе. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано. Проведены определение полиморфизмов генов фолатного цикла и метаболизма лекарственных средств: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLC01B1*, а также оценка спектра и степени токсических явлений с использованием шкал токсичности Национального института онкологии (США). Выполнен статистический анализ распределения признаков и степени связи.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация задержки экскреции МТХ с генотипом AA *SLC19A1* rs2838958. Генотипы AA и GA полиморфизма *MTHFR* rs1801133 выступали как фактор предрасположенности к мукозитам тяжелой степени. Генотипы AA и GA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958, генотипы CC *CYP2B6* rs4803418 и CC *CYP2B6* rs4803419 определены как факторы риска развития инфекционных осложнений тяжелой степени.

Заключение. Индивидуальные особенности организма пациента, которые представлены в том числе вариабельностью генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, могут влиять на фармакокинетику МТХ, степень и спектр органной токсичности препарата. Результаты фармакогенетических исследований могут стать инструментом персонализированной терапии МТХ, адаптируя дозу препарата либо протокол сопроводительной терапии к индивидуальным генетическим характеристикам больного.

Ключевые слова: метотрексат, лимфома, фармакогенетика, полиморфизм генов, токсичность

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Гурьева О.Д. и др. Фармакогенетические исследования токсичности метотрексата при лечении неходжкинских лимфом у детей. Онкогематология 2025;20(4):92–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Pharmacogenetic studies of methotrexate toxicity in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children

Z.K. Simavonyan^{1,2}, T.T. Valiev^{1,3,4}, O.D. Gurieva¹, L. Serdan Ramos⁵, V.V. Semenova⁵, T.V. Nasedkina⁵

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Zarui Kaytsakovna Simavonyan zarui@inbox.ru

Background. Modern therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children consider the tumor morpho-immunohistochemical features, stage and prognostic risk group. However, regardless of the protocol used, methotrexate (MTX) is recommended in high (1000–5000 mg/m²) doses at the advanced stages of NHL. Such an approach has significantly increased patient survival rates, allowing for a cure in the vast majority of patients. A serious disadvantage of MTX is a wide range of organ toxicity, which remains a clinically significant problem.

A well-known factor in predicting the development of MTX toxicity is the pharmacokinetic parameter – delayed excretion of MTX, which increases the duration of drug exposure and causes increased manifestations of organ toxicity. Interindividual variability in toxicity may be partly due to the polymorphisms of genes involved in MTX metabolism. Currently published data are often contradictory, so further research in this area is relevant.

Aim. To determine the effect of pharmacogenetic markers on the risk of developing MTX organ toxicity in pediatric patients with different NHL variants.

Materials and methods. From 2020 to 2024, the study included 103 pediatric patients (2 to 18 years old), who, according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, were verified as having one of the NHL variants and initiated antitumor treatment according to chemotherapy protocols with high-dosed MTX.

Genetic testing using the allele-specific hybridization method on a biological microchip was performed on all patients. The material for the study was DNA from peripheral blood lymphocytes. The time of blood sampling is not regulated. The polymorphisms of folate cycle and drug metabolism genes (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLC01B1*) was determined, as well as the spectrum and degree of toxic effects were assessed using the toxicity scales of the National Cancer Institute (USA), and statistical analysis of the distribution of features and the degree of association were performed.

Results. A significant association of delayed MTX excretion with the AA genotype of *SLC19A1* rs2838958 was revealed. The AA and GA genotypes of the *MTHFR* rs1801133 polymorphism were found to be a predisposition factor to severe mucositis. The AA and GA genotypes of the *SLC19A1* rs2838958 polymorphism, and the CC genotype of *CYP2B6* rs4803418 and CC *CYP2B6* rs4803419 are determined as risk factors for the severe infectious complications development.

Conclusion. Individual characteristics of the patient's organism, which are determined, among other things, by the variability of genes involved in drug metabolism, can affect the MTX pharmacokinetics, as well as degree and spectrum of organ toxicity. Information on genetic polymorphisms can become a tool for personalizing MTX therapy, adapting the dose of the drug or the protocol of supportive care to personal genetic patients features.

Keywords: methotrexate, lymphoma, pharmacogenetics, gene polymorphism, toxicity

For citation: Simavonyan Z.K., Valiev T.T., Gurieva O.D. et al. Pharmacogenetic studies of methotrexate toxicity in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):92–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-92-98>

Введение

В онкогематологии метотрексат (MTX) стал одним из основных компонентов противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза, когда в 1948 г. Сидни Фарбер продемонстрировал возможность достижения временной ремиссии с использованием данного препарата [1]. Клиническое применение MTX в высоких (более 1000 мг/м²) дозах было ограничено токсичностью препарата, но по мере расширения представлений о механизме его действия, разработки

высокоэффективных схем сопроводительного лечения, включающих введение антидота (фолиат кальция), поддержание щелочного уровня pH крови и мочи, проведение инфузионной терапии и лекарственного мониторинга, стало возможным применять MTX в дозах 1000–5000 мг/м². Интеграция высокодозного MTX в программы лечения позволила улучшить показатели выживаемости не только при остром лимфобластном лейкозе, но и при высокоагрессивных неходжкинских лимфомах (НХЛ) [2].

Эффективность терапии с включением высокодозного МТХ, несмотря на применяемые меры профилактики, сопряжена с риском развития клинически значимой токсичности. Изменчивость фармакокинетики и фармакодинамики МТХ во многом определяет степень токсических явлений [3, 4]. Основные пути действия МТХ: фолатный, аденозиновый и ингибирование синтеза пуринов и пиримидинов *de novo* [3]. Полиморфизмы генов, кодирующих транспортные белки и ферменты метаболизма МТХ, могут определять индивидуальную вариабельность токсичности и эффективности МТХ [3]. Предметом многочисленных исследований является оценка влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Выделен ряд генов, которые могут вносить вклад в вариабельность метаболизма МТХ.

Z.L. Taylor и соавт. провели анализ опубликованных к 2021 г. данных о влиянии полиморфизмов генов, участвующих в фолатном пути и кодирующих белки-транспортеры МТХ, на фармакокинетику препарата, считая задержку экскреции МТХ важнейшим предиктором развития токсических явлений [5] (табл. 1).

Единственным геном, варианты которого статистически значимо влияли на фармакокинетику МТХ, оказался *SLCO1B1*. Ген *SLCO1B1* кодирует белок — переносчик органических анионов 1B1 (OATP1B1), который расположен на мембране гепатоцитов. Субстратами переносчика OATP1B1 являются эндогенные молекулы, такие как билирубин и эстрогены, а также лекарственные препараты, в первую очередь статины и МТХ. Варианты гена *SLCO1B1* ассоциировались как с ускоренной, так и с замедленной экскрецией МТХ, и определенные SNP этого гена включены

Таблица 1. Влияние полиморфизма генов фолатного цикла на экскрецию метотрексата (МТХ) [5]

Table 1. Impact of folate cycle gene polymorphism on methotrexate (MTX) excretion [5]

Ген Gene	Полиморфный вариант гена Gene polymorphism	Влияние на экскрецию МТХ: ↑ — удлинение; ↓ — ускорение Influence on MTX excretion: ↑ — prolonged; ↓ — rapid
<i>ABCB1</i>	rs9282564	↑
<i>ABCG2</i>	rs12505410	↓
<i>ABCG2</i>	rs13120400	↑
<i>ABCG2</i>	rs13137622	↓
<i>ABCG2</i>	rs2231142	↑
<i>ABCC2</i>	rs3740065	↑ ↓
<i>ABCC2</i>	rs3740066	↑ ↓
<i>ABCC2</i>	rs717620	↑ ↓
<i>ABCC3</i>	rs4793665	↓

<i>ABCC3</i>	rs9895420	↓
<i>ABCC4</i>	rs10219913	↑
<i>ABCC4</i>	rs7317112	↑
<i>ABCC4</i>	rs868853	↓
<i>ABCC4</i>	rs9516519	↑ ↓
<i>SLC19A1</i>	rs1051266	↑ ↓
<i>SLC19A1</i>	rs1051296	↑
<i>SLC19A1</i>	rs61510559	↓
<i>SLCO1A2</i>	rs4149009	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs10841753	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045787	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs11045818	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045813	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs11045819	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045821	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045825	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045870	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045872	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045879	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045892	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs11045897	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs16923647	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs17328763	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs2169969	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs2306283	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs2900476	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs34671512	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	↑
<i>SLCO1B1</i>	rs4149076	↓
<i>SLCO1B1</i>	rs4149081	↑ ↓
<i>SLCO1B1</i>	rs59502379	↑
<i>ARID5B</i>	rs4948496	↑
<i>GGH</i>	rs3758149	↑
<i>FPGS</i>	rs1544105	↓
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	↓
<i>MTHFR</i>	rs1801133	↑ ↓
<i>TYMS</i>	rs2790	↓
<i>TYMS</i>	rs34743033	↓

в руководство по применению симвастатина. Показано, что полиморфные варианты этого гена определяют более 10 % межиндивидуальной вариабельности, что более значимо, чем негенетические переменные, такие как пол, возраст, раса. Отдельные SNP гена *SLCO1B1*, которые отрицательно влияют на клеточный захват МТХ, также ассоциировались с замедленной экскрецией МТХ. Авторы предлагают использовать эти данные в клинической практике для более раннего лекарственного мониторинга у носителей данных SNP и последующей оптимизации поддерживающей терапии (например, увеличение гидратации или достижение более щелочных значений pH крови и мочи) в случае задержки экскреции МТХ.

В другом систематическом обзоре для определения факторов риска развития МТХ-индуцированной токсичности, помимо лекарственных взаимодействий, демографических данных, оценки сывороточного альбумина, pH мочи, уровня сывороточного кальция, исследованы генетические полиморфизмы, влияющие не только на транспорт МТХ (например, *SLCO1B1*), но и на внутриклеточный метаболизм фолатов (*MTHFR*), дифференцировку лимфоцитов (*ARID5B*) и метаболические пути (*UGT1A1*, *PNPLA3*). Сделан вывод, что полиморфизмы rs4149009 в гене *SLCO1A2*, rs3737966/rs35134728 в гене *MTHFR*, rs1051296 в гене *SLC19A1* влияют на уровни МТХ, в то время как полиморфизмы в miRNA (miR-1208, miR-1206, pre-miR-323b) могут быть связаны с гепатотоксичностью и гематологической токсичностью. Кроме того, метилирование ДНК в промоторе гена *GGH* может способствовать нейротоксичности, связанной с МТХ [6].

В 2021 г. исследователи из Китая опубликовали данные обзора о влиянии генетических факторов на метаболизм МТХ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и НХЛ (34 исследования, 4102 пациента европеоидной и азиатской рас). Результаты анализа 12 полиморфизмов выявили, что варианты генов *MTHFR* и *ABCB1* связаны с повышенным риском токсичности МТХ, в то время как полиморфизмы *RFC1* и *TYMS* ассоциированы с меньшей токсичностью [7].

Таким образом, полученные исследователями данные зачастую противоречивы, большая часть исследований ретроспективны, нет общего стандартизованного протокола исследований, что затрудняет интегрирование результатов в программу противоопухолевого лечения.

Цель исследования — определить влияние фармакогенетических маркеров на риск развития органной токсичности МТХ у пациентов детского возраста с различными вариантами НХЛ.

Материалы и методы

С 2020 по 2024 г. в проспективное исследование вошли 103 пациента в возрасте 2–18 лет, которым согласно клиническим рекомендациям Минздрава России был впервые верифицирован диагноз того

или иного варианта НХЛ и проведена терапия по одному из протоколов полихимиотерапии с включением высокодозного МТХ. Доза МТХ в протоколах лечения составляла 1000–5000 мг/м², введение препарата было длительным, внутривенным в течение 24 ч. Сопроводительная терапия включала гипергидратацию (3000 мл/м²/сут) с добавлением натрия бикарбоната с целевым уровнем pH мочи $\geq 7,0$ до начала, во время инфузии и до полной элиминации МТХ; введение фолината кальция в начальной дозе 15 мг/м² начиная с 42 ч от начала введения МТХ и далее каждые 6 ч до полной элиминации МТХ (целевой уровень МТХ в крови $\leq 0,25$ мкмоль/л к 54 ч после начала введения МТХ включительно); исключение из сопроводительной терапии препаратов, которые могут влиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, триметоприм, пробенецид, вальпроат, тимидин, дазатиниб, иматиниба мезилат, омепразол). Экскрецию МТХ считали замедленной, если концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая методом гомогенного иммуноферментного анализа, составляла $\geq 0,25$ мкмоль/л через 54 ч после начала введения МТХ. Для регистрации побочных эффектов терапии использовали оценку состояния больного с помощью визуальных аналоговых шкал, а также лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови и мочи) в соответствии со шкалой токсичности Национального института онкологии США (Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений версии 5.0, 2018 г.).

Всем пациентам выполняли генетическое исследование методом аллель-специфичной гибридизации на биологических микрочипах. Исследован полиморфизм генов фолатного цикла и метаболизма лекарственных средств: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *SLC19A1*, *CYP2B6*, *CYP4F8*, *SULT1E1*, *SLCO1B1*. Материалом для исследования служила ДНК из лимфоцитов периферической крови. Время забора крови для исследования не регламентировано.

Статистический анализ

Для проверки согласия распределения генотипов с распределением, равновесным по Харди–Вайнбергу, использовали критерий согласия χ^2 Пирсона. При статистическом анализе группы сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного двустороннего критерия Фишера. Использовали медианы значений и интерквартильный размах [25 %; 75 %]. Медианы сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки связи определенного исхода с фактором риска рассчитывали отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Для всех критериев различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов ($n = 103$) преобладали мальчики (74,7 %; $n = 77$), девочки составили

25,3 % ($n = 26$). НХЛ из В-клеток диагностированы у 59,2 % ($n = 61$) пациентов, у остальных (40,8 %; $n = 42$) — из Т-клеток. Большинство пациентов были в возрасте 6–12 лет — 48,5 % ($n = 50$); 13–18 лет — 36 % ($n = 37$); 1–3 лет — 9,7 % ($n = 10$). Наименьшую группу составили больные в возрасте 4–5 лет — 5,8 % ($n = 6$).

В соответствии с протоколом терапии в зависимости от прогностической группы риска все пациенты получили лечение с включением высокодозного МТХ. МТХ в дозе 1000 мг/м² использован в 32 % ($n = 33$) случаев; 2000 мг/м² — в 3 % ($n = 3$); 5000 мг/м² — в 65 % ($n = 67$).

При изучении зависимости времени экскреции МТХ, спектра и степени токсичности препарата от наличия полиморфных вариантов генов определена статистически значимая ассоциация задержки экскреции более 54 ч у пациентов с генотипом AA *SLC19A1* rs2838958 (задержка экскреции наблюдалась у 48,6 % носителей генотипа AA по сравнению с 23,5 % среди носителей генотипов GG и AG; $p = 0,033$; OR 3,069; 95 % CI [1,289; 7,312]) (рис. 1). Медиана экскреции для носителей генотипа AA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958 составила 54 [48; 72] ч по сравнению с 48 [48; 54] ч для носителей AG- и GG-генотипов; $p = 0,025$ (рис. 2).

Для полиморфизма *MTHFR* rs1801133 обнаружена ассоциация со степенью тяжести мукозитов. Так, мукозиты III–IV степеней регистрировались у 40,0 % носителей генотипов AA и GA по сравнению с 18,8 % у носителей генотипа GG ($p = 0,039$; OR 2,889; 95 % CI [1,170; 7,131]).

Кроме того, для 3 полиморфизмов обнаружена ассоциация с тяжестью инфекционных осложнений. У 82,9 % носителей генотипов AA и GA *SLC19A1*

rs2838958 отмечались инфекционные осложнения III–V степеней, тогда как при носительстве генотипа GG — в 2 раза реже — 42,9 % ($p = 0,017$; OR 4,600; 95 % CI [1,428; 14,817]). При исследовании полиморфизма *CYP2B6* rs4803418 выявлено, что III–V степени инфекционных осложнений регистрировались у 90,3 % пациентов — носителей генотипа CC, тогда как при обнаружении генотипов GG и CG указанные степени инфекционных осложнений отмечались в 70,0 % случаев ($p = 0,028$; OR 2,889; 95 % CI [1,170; 7,131]). Также III–V степени инфекционных осложнений отмечались при терапии с включением высокодозного МТХ у 92,6 % носителей генотипа CC полиморфизма *CYP2B6* rs4803419 по сравнению с 70,0 % носителей генотипов TT и CT ($p = 0,024$; OR = 6,500; 95 % CI [1,427; 29,609]).

При оценке распределения степеней токсичности в зависимости от времени экскреции МТХ получены следующие данные: за исключением гепатотоксичности, наблюдалось большее число случаев токсичности тяжелой степени при задержке экскреции МТХ (рис. 3). Однако в нашей выборке больных только для нейротоксичности достигнуто статистически значимое различие в частоте случаев задержки экскреции: в 28,8 % задержка экскреции МТХ не ассоциировалась с нейротоксичностью, а в 66,7 % случаев определялась нейротоксичность I–IV степеней ($p = 0,029$).

Обсуждение

Персонализированный подход к терапии пациентов, особенно с учетом данных генетических исследований, является приоритетным направлением развития медицины. Факторами персонализации в онкологии

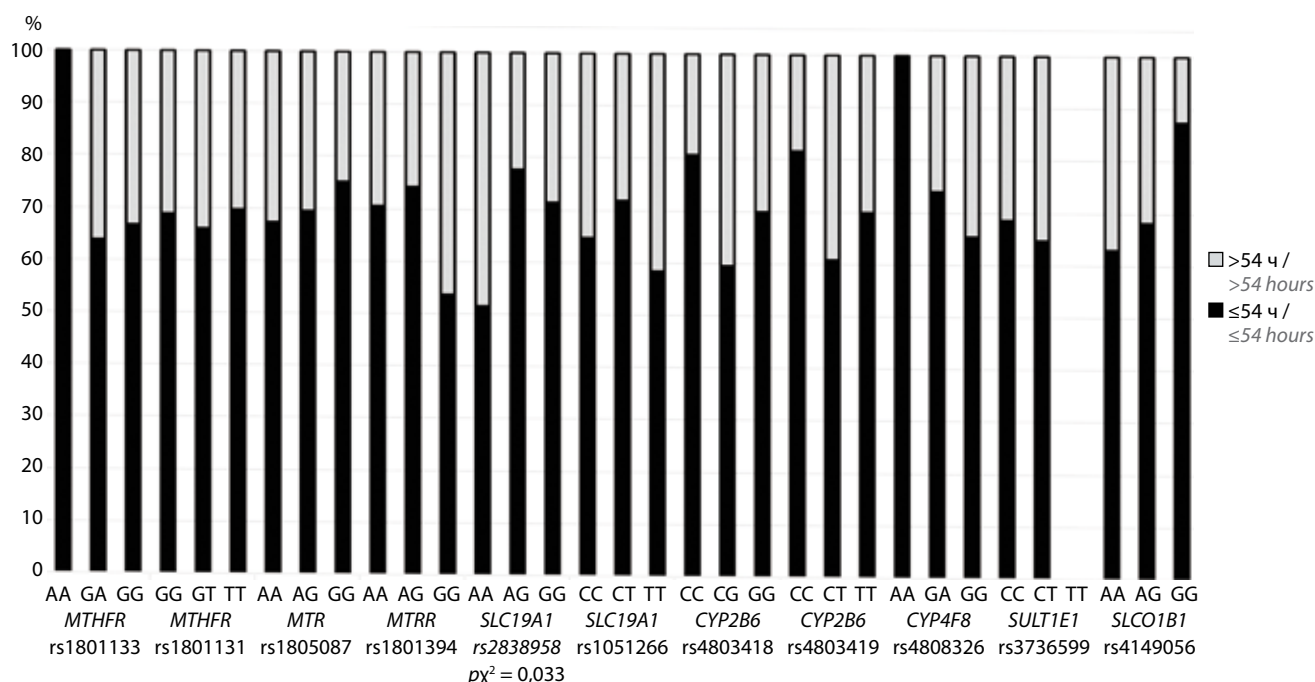


Рис. 1. Распределение экскреции метотрексата в зависимости от генотипа пациента
Fig. 1. Distribution of methotrexate excretion depending on patient genotype

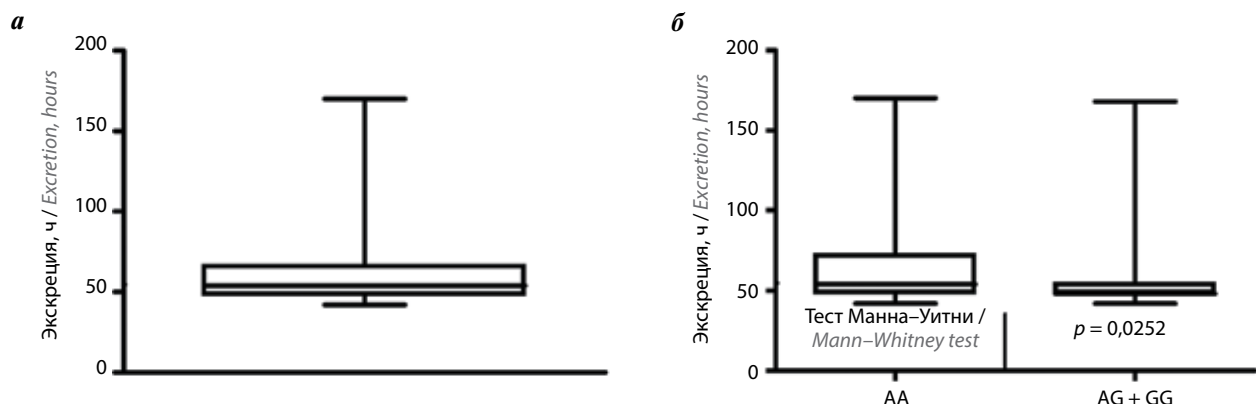


Рис. 2. Медиана экскреции метотрексата в общей выборке больных (а) и в зависимости от носительства генотипа *SLC19A1* rs2838958 (б)
Fig. 2. Median methotrexate excretion in the total patients cohort (a) and depending on the *SLC19A1* rs2838958 genotype (b)

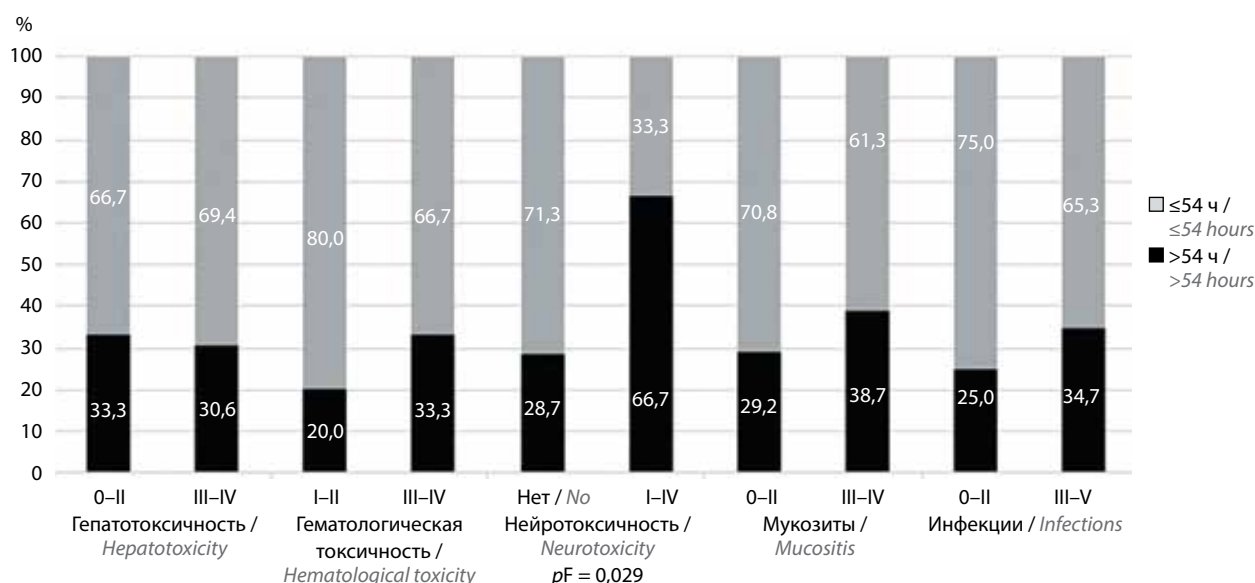


Рис. 3. Распределение случаев задержки (>54 ч) экскреции и нормальной (≤ 54 ч) экскреции метотрексата среди пациентов с различными вариантами токсичности
Fig. 3. Distribution of cases with delayed (>54 hours) and normal (≤ 54 hours) methotrexate excretion among patients with different variants of toxicity

могут быть как морфоиммуногистохимические и генетические особенности опухоли, так и индивидуальные особенности организма пациента, которые определены в том числе вариабельностью генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США включило информацию о генетических вариантах генов *TPMT* (для азатиоприна, 6-меркаптопурина и тиогуанина) и *NUDT15* (для 6-меркаптопурина и тиогуанина) в соответствующие инструкции лекарственных средств. Фармакогенетические ассоциации (включая Консорциум по внедрению фармакогенетических исследований в клиническую практику) рекомендуют снижение дозы препарата для лиц с низкой или недостаточной активностью фермента *TPMT* или *NUDT15*, определяемой при генотипировании *TPMT* и/или *NUDT15* [8].

Известные клинические факторы прогноза развития органной токсичности не могут объяснить весь спектр межиндивидуальной вариабельности токсических явлений при терапии высокодозным МТХ. Данные о полиморфизмах генов метаболизма лекарственных препаратов могут стать инструментом прогнозирования развития МТХ-индуцированной токсичности. В настоящем исследовании получены данные о том, что генотип AA *SLC19A1* rs2838958 ассоциирован с задержкой экскреции МТХ, что обуславливает увеличение риска органной токсичности. Генотипы AA и GA полиморфизма *MTHFR* rs1801133 выступили как фактор риска развития мукозита тяжелой степени. Генотипы AA и GA полиморфизма *SLC19A1* rs2838958, генотипы CC *CYP2B6* rs4803418 и CC *CYP2B6* rs4803419 определены как факторы риска инфекционных осложнений тяжелой степени.

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о генетических полиморфизмах могли бы влиять на коррекцию дозы МТХ как в сторону

увеличения, так и уменьшения; изменение тайминга лекарственного мониторинга и введения антидота (фолинат кальция); коррекцию инфузионной терапии; превентивное назначение нейро- либо гепатопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown P.A., Shah B., Advani A. et al. Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2021;19(9):1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042
2. Gervasi G., Mota-Zamorano S. Clinical implications of methotrexate pharmacogenetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Curr Drug Metab 2019;20(4):313–30. DOI: 10.2174/1389200220666190130161758
3. Giletti A., Esperon P. Genetic markers in methotrexate treatments. Pharmacogenomics J 2018;18(6):689–703. DOI: 10.1038/s41397-018-0047-z
4. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. Br J Haematol 2009;146(5):489–503. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
5. Taylor Z.L., Vang J., Lopez-Lopez E. et al. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies. Cancers (Basel) 2021;13(11):2837. DOI: 10.3390/cancers13112837
6. 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
7. Song Z., Hu Y., Liu S. et al. The role of genetic polymorphisms in high-dose methotrexate toxicity and response in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2021;12:757464. DOI: 10.3389/fphar.2021.757464
8. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. Clin Pharmacol Ther 2019;105(5):1095–105. DOI: 10.1002/cpt.1304

Вклад авторов

З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, Л. Сердан Рамос, В.В. Семенова, 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, O.D. Gurieva, V.V. Semenova, L. Serdan Ramos, 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>

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

Л. Сердан Рамос / L. Serdan Ramos: <https://orcid.org/0009-0002-3663-0920>

В.В. Семенова / V.V. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

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 (протокол № 1 от 30.01.2025).

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated 30.01.2025).

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

Статья поступила: 23.06.2025. Принята к публикации: 28.07.2025. Опубликовано онлайн: 10.12.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 28.07.2025. Published online: 10.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>



Поражение почек у пациентов с множественной миеломой, ассоциированное с болезнью депозитов легких цепей, С3-гломерулопатией

А.В. Попова, М.В. Соловьев, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева

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

Контакты: Анастасия Валерьевна Попова nastya199popova@mail.ru

Введение. Нарушение функции почек – частое проявление множественной миеломы (ММ). Поражение почек наиболее часто ассоциировано с каст-нефропатией, однако наряду с этим встречаются и более редкие формы, такие как болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) и С3-гломерулопатия (С3-ГП). По данным ряда исследований, пациенты с данными формами поражения почек характеризуются более частым развитием терминальной почечной недостаточности и отличаются худшим прогнозом в отношении восстановления функции органа.

Цель исследования – оценить эффективность индукционной терапии таргетными препаратами с последующей консолидацией высокодозным мелфаланом и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 3 пациентов с ММ и нефропатией, обусловленной БДЛЦ (2 случая) и С3-ГП (1 случай), получивших курсы индукционной терапии с последующей ауто-ТГСК.

Результаты. В дебюте заболевания нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации выявлено у всех 3 пациентов, в 1 случае – анурия. Заместительная почечная терапия проводилась всем больным. После индукции полная гематологическая ремиссия достигнута у 2 пациентов, очень хорошая частичная ремиссия – у 1 больного ММ в сочетании с С3-ГП. В 2 случаях из 3 прекращены сеансы заместительной почечной терапии. На 100-й день после ауто-ТГСК у 2 пациентов с БДЛЦ сохранялась полная гематологическая ремиссия, при С3-ГП – углубление ответа до строгой полной ремиссии. У всех пациентов достигнут почечный ответ, потребность в заместительной почечной терапии отсутствовала. При длительном наблюдении (23–82 мес) 1 пациент сохранил достигнутый эффект, у 2 больных выявлен рецидив заболевания на сроках 2,5 и 2 года после ауто-ТГСК.

Заключение. Пациенты с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ или С3-ГП, характеризуются тяжелыми нарушениями функции почек, зачастую с потребностью в заместительной почечной терапии, что диктует необходимость более тщательного обследования больных при отсутствии типичных признаков каст-нефропатии. Комплексная терапия с применением ауто-ТГСК у молодых, соматически сохраненных пациентов с ММ при нефропатии, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП, позволяет добиться глубокого гематологического ответа, приводит к улучшению функции почек.

Ключевые слова: множественная миелома, нефропатия, болезнь депозитов легких цепей, С3-гломерулопатия, терминальная почечная недостаточность, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Попова А.В., Соловьев М.В., Арутюнян Н.К. и др. Поражение почек у пациентов с множественной миеломой, ассоциированное с болезнью депозитов легких цепей, С3-гломерулопатией. Онкогематология 2025;20(4): 99–107.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>

Kidney damage in patients with multiple myeloma associated with light chain deposition disease and C3 glomerulopathy

A. V. Popova, M. V. Solovlev, N. K. Arutyunyan, M. V. Soloveva, I. G. Rekhtina, L. P. Mendeleeva

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

Contacts: Anastasia Valerevna Popova nastya199popova@mail.ru

Background. Kidney dysfunction is a common manifestation of multiple myeloma (MM). Kidney damage in MM is most often associated with cast nephropathy; however, rarer forms such as light chain deposition disease (LCDD) and

C3 glomerulopathy (C3 GP) also occur. According to several studies, patients with these forms of kidney damage more frequently develop end-stage renal disease and have a worse prognosis for kidney function recovery.

Aim. To evaluate the efficacy of induction therapy with targeted drugs followed by consolidation with high-dose melphalan and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with MM and nephropathy associated with LCDD and C3 GP.

Materials and methods. Medical data from 3 patients with MM and nephropathy caused by LCDD (2 cases) and C3 GP (1 case) who received induction therapy followed by auto-HSCT were retrospectively analyzed.

Results. At disease onset, impaired kidney function with reduced glomerular filtration rate was detected in all 3 patients; 1 case presented with anuria. All patients received renal replacement therapy. After induction, complete hematologic response was achieved in 2 patients and very good partial response in 1 patient with MM and C3 GP. Renal replacement therapy was discontinued in 2 out of 3 cases. On the 100th day after auto-HSCT, hematologic complete response persisted in 2 patients with LCDD; in the C3 GP case, the response deepened to stringent complete response. All patients achieved renal response, with no need for renal replacement therapy. During long-term follow-up (23–82 months), 1 patient maintained the achieved response, while 2 patients relapsed at 2.5 and 2 years post-auto-HSCT, respectively.

Conclusion. Multiple myeloma patients with LCDD- or C3 GP-associated nephropathy exhibit severe kidney dysfunction, often requiring renal replacement therapy, necessitating thorough evaluation in the absence of typical cast nephropathy features. Comprehensive therapy including auto-HSCT in young, fit MM patients with LCDD- or C3 GP-associated nephropathy enables deep hematologic response and improves renal function.

Keywords: multiple myeloma, nephropathy, light chain deposition disease, C3 glomerulopathy, end-stage renal disease, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Popova A.V., Solovov M.V., Arutyunyan N.K. et al. Kidney damage in patients with multiple myeloma associated with light chain deposition disease and C3 glomerulopathy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4): 99–107. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-99-107>

Введение

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

Клинические симптомы заболевания разнообразны. Нарушение функции почек, часто являющееся начальным проявлением ММ, определяется в 20–50 % случаев, при этом 10 % пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2–4]. В структуре поражений почек при этом заболевании наиболее частыми причинами являются каст-нефропатия (40–63 % случаев), болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) (20–25 %), амилоидоз (15–35 %). Наряду с этим встречаются более редкие формы, к которым относят криоглобулинемический гломерулонефрит, проксимальную тубулопатию (синдром Фанкони), кристаллический гистиоцитоз, иммунотактоидную нефропатию, фибриллярный гломерулонефрит и др. Также встречаются сочетания разных вариантов нефропатий [5, 6].

Разный характер морфологических изменений в почках оказывает влияние на клиническое течение ММ, почечные исходы. Так, при своевременной диагностике и адекватной терапии почечная дисфункция, ассоциированная с каст-нефропатией, может быть потенциально обратима. В то же время при нефропатии, ассоциированной с БДЛЦ, AL-амилоидозом и другими формами, почечные исходы гораздо хуже: необратимое угнетение функции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН) и потребностью в ЗПТ [7].

Болезнь депозитов легких цепей характеризуется отложением неамилоидных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов (преимущественно к-типа) вдоль базальных мембран в почках, печени, сердце, легких [8]. Нарушение функции почек, происходящее во время процесса фильтрации плазмы, связано с прогрессирующим накоплением свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в почечных канальцах, клубочках, интерстиции, сосудах [8]. У большинства пациентов с БДЛЦ выявляются клубочковая протеинурия, микрогематурия, нефротический синдром и быстрое ухудшение почечной функции вплоть до ТПН. Среднее время до развития ТПН составляет 2,7 года, при этом 5-летняя выживаемость без ТПН — 37 % [8].

Морфологическим проявлением БДЛЦ при световой микроскопии наиболее часто является нодулярный гломерулосклероз с утолщением или без утолщения базальной мембраны клубочка. Дополнительно могут быть обнаружены расширение мезангиального матрикса, утолщение базальной мембраны и атрофия канальцев [9]. При иммунофлуоресцентном исследовании биоптата почки выявляются линейные отложения эозинофильных, окрашивающихся периодической кислотой Шиффа СЛЦ иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны канальцев [9]. Отложения преобладают вокруг дистальных канальцев, петель Генле (95 % случаев), базальных мембран клубочков (82 %), сосудистой стенки (63 %), по периферии мезангиальных узелков (40 %) [9]. Депозиты СЛЦ можно обнаружить и при электронной микроскопии в виде неорганизованных отложений гранулярного характера вдоль

базальной мембраны клубочка (74 %), внешней части базальной мембраны канальцев (56 %) и сосудистой стенки (34 %) [8].

Болезнь депозитов легких цепей характеризуется неблагоприятным прогнозом [10–13]. В ретроспективное исследование экспертами клиники Майо включен 51 пациент с БДЛЦ в возрасте 22–83 лет (медиана – 55 лет). Средняя концентрация креатинина в сыворотке крови на момент биопсии почки составляла 344,8 (80–875) мкмоль/л. Почечная недостаточность, определяемая по концентрации креатинина >106 мкмоль/л (>1,2 мг/дл), при диагностике выявлена у 97 % исследуемых. Процедуры ЗПТ на момент верификации диагноза требовались 16 % пациентов. В 56 % случаев проводили противомиеломную или иммуносупрессивную терапию, в 31 % случаев – аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) без предшествующей терапии; не получали терапию 13 % пациентов. После лечения чуть более половины (58 %) пациентов достигли стабилизации или улучшения почечной функции, ухудшение функции почек зафиксировано у 4 % пациентов, развитие ТПН выявлено более чем в трети (38 %) случаев за 34 мес наблюдения (медиана 6 мес). Трансплантация почки выполнена 3 пациентам с ТПН. Смертельный исход констатирован у 31 % пациентов в среднем в течение 20 мес наблюдения [10].

Для лечения БДЛЦ применяются комбинации препаратов, включающие ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикоиды с возможностью выполнения терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК у соматически сохраненных больных [14]. Применение ингибиторов протеасом, таких как бортезомиб, демонстрирует быстрое достижение гематологического ответа при значительном снижении содержания СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или моче в небольших сериях наблюдений [14, 15]. Бортезомиб позволяет увеличить скорость достижения гематологического ответа, значительно снизить протеинурию и улучшить функцию почек перед ауто-ТГСК [14]. Эффект терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК у больных БДЛЦ заключается в возможности достижения глубокого гематологического ответа, значительном улучшении функции почек [16, 17].

Одной из наиболее крупных работ по изучению результатов ауто-ТГСК у пациентов с БДЛЦ является ретроспективное многоцентровое исследование L. Garderet и соавт., в котором проанализированы отдаленные результаты ауто-ТГСК у 51 пациента. Медиана возраста больных на момент выполнения ауто-ТГСК составила 55 (49–61) лет. БДЛЦ в 62 % случаев сочеталась с ММ, в 8 % – с тлеющей миеломой, в 30 % – с моноклональной гаммапатией. На момент диагностики у всех пациентов выявлены нарушения функции почек: медиана концентрации креатинина составила 233 мкмоль/л, медиана скорости клубочко-

вой фильтрации (СКФ) – 44 мл/мин, ЗПТ выполнялась в 53 % случаев. Индукционная терапия проводилась 95 % пациентов, при этом в 89 % случаев применялись бортезомибсодержащие схемы (комбинация бортезомиба с иммуномодуляторами, алкилаторами и дексаметазоном); реже использовались комбинации алкилирующих агентов, иммуномодуляторов с дексаметазоном (2 %), винкристин, адриабластин, дексаметазон (VAD) – 2 % и монотерапия дексаметазоном – 2 %. В 4 случаях выполнялись 2 линии индукционной терапии. После этапа индукции отмечено снижение частоты проводимых сеансов ЗПТ до 45 %. Гематологическая полная ремиссия (ПР) достигнута у 12 % пациентов, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 29 %, частичная ремиссия (ЧР) – у 31 %, стабилизация – у 16 %, прогрессирование – у 6 %. На 100-й день после ауто-ТГСК частота ПР составила 43,6 %, ОХЧР – 23,1 %, ЧР – 33,3 %. Стабилизация констатирована в 28 % случаев, у 3 пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Улучшение почечной функции наблюдалось у 11 % пациентов: полный ответ – в 4 % случаев, минимальный ответ – в 7 %. Результаты анализа показателей выживаемости продемонстрировали 6-летнюю общую выживаемость 88 % (95 % доверительный интервал 78–98), 6-летнюю выживаемость без прогрессирования – 44 % (95 % доверительный интервал 28–60 %) [17].

Повреждение почек в ряде случаев обусловлено и С3-гломерулопатией (С3-ГП), которая может сочетаться с ММ, моноклональной гаммапатией. Это крайне редкое заболевание, возникающее в результате отложения в клубочках почек компонента С3, сопровождающееся гиперактивацией каскада альтернативного пути комплемента [18].

Почечная дисфункция при С3-ГП может варьировать от бессимптомной гематурии и протеинурии с сохраненной функцией почек до нефротического или острого нефритического синдрома с фульминантным течением и быстрым развитием ТПН [19, 20]. Ведущим проявлением является сочетание гематурии и протеинурии при сохраненной СКФ [21]. Ряд авторов описывают дебют С3-ГП со значимым снижением СКФ [22, 23].

В 2013 г. опубликованы данные международного консенсуса, касающиеся основных диагностических методов и критериев выявления С3-ГП [21].

При световой микроскопии наиболее часто встречающийся паттерн – мембранопролиферативный гломерулонефрит, но могут выявляться и такие варианты, как диффузный пролиферативный гломерулонефрит, гломерулонефрит с полулуниями и мезангиопролиферативный гломерулонефрит. В редких случаях при световой микроскопии изменения могут не обнаруживаться [20, 23, 24]. При иммунофлуоресцентном исследовании выявляется доминирование свечения С3-компонента комплемента: интенсивность свечения С3 должна быть на 2 и более порядков выше, чем любого другого иммунореактанта [22].

Генетическая диагностика проводится не только в целях установления или подтверждения диагноза, но и для стратификации пациентов по потенциальному ответу на терапию. К наиболее частым относят перестройки генов, кодирующих такие факторы, как *H, I, B, CFHR5, C3* и *диацилглицеролкиназа ε*, при этом наиболее патогенными являются мутации в *C3* и *CFHR* [22].

В качестве дополнительного диагностического критерия используется определение концентрации компонентов комплемента в крови. У большинства пациентов выявляется снижение *C3*-компонента при нормальной концентрации *C4*-компонента. Однако нормальные значения компонентов комплемента не исключают наличия *C3*-ГП [23].

В большинстве исследований описываются неблагоприятные отдаленные исходы у пациентов с *C3*-ГП и частое прогрессирование почечной дисфункции до ТПН [22, 24–27]. Так, у трети пациентов на момент верификации диагноза выявляется протеинурия нефротического диапазона и/или почечная недостаточность. При этом у 40 % пациентов развивается ТПН в течение 4–8 лет после установления диагноза [25].

Вопрос о лечении таких пациентов остается открытым, поскольку существующие подходы к лечению многообразны, при этом почечные исходы неудовлетворительны [28–33]. Опубликованы сообщения о том, что противомиеломная терапия имеет преимущество в частоте достижения почечного ответа, длительности выживаемости без ТПН по сравнению с другими вариантами лечения [32]. В мировой литературе существуют единичные публикации, посвященные оценке результатов лечения пациентов с ММ и поражением почек, обусловленным *C3*-ГП. В них отмечается, что ауто-ТГСК позволяет достичь глубокого гематологического и почечного ответа [34, 35].

Так, М. Hamzi и соавт. опубликовали данные клинического наблюдения 32-летнего пациента с ММ, у которого при морфологическом и иммунофлуоресцентном исследованиях нефробиоптата выявлена *C3*-ГП. В дебюте заболевания отмечалось выраженное нарушение функции почек: концентрация креатинина 398 мкмоль/л, суточная протеинурия нефротического значения (10 г/сут), гипоальбуминемия до 30 г/л. После исключения ревматологических, инфекционных причин поражения почек выявлена ММ на основании обнаружения 90 % плазматических клеток в миелограмме, наличия CRAB-синдрома (гиперкальциемия до 13,3 мг/дл, анемия (уровень гемоглобина до 82 г/л), почечная недостаточность, очаги остеодеструкции по данным компьютерной томографии костей скелета). Дополнительно проведены иммунологические исследования: выявлено снижение концентрации *C3*-компонента комплемента до 0,55 г/л при нормальной концентрации *C4*-компонента. Выполнена биопсия почки, выявлен мембранопротрофиеративный гломерулонефрит с изолированными отложениями *C3*-компо-

нента, что позволило установить причину почечного повреждения, вызванного *C3*-ГП. После проведенного индукционного лечения по схеме талидомид + циклофосфамид + дексаметазон в течение 9 мес отмечены снижение азотемии, нормализация концентрации *C3*-компонента в крови к 6 мес лечения. После завершения индукционного этапа выполнена ауто-ТГСК. На сроке 12 мес после ауто-ТГСК достигнута гематологическая ПР, констатированы дальнейшее улучшение почечной функции, регресс нефротического синдрома [35].

Таким образом, помимо наиболее часто встречающейся каст-нефропатии, вариантами поражения почек при ММ могут быть такие редкие формы, как БДЛЦ, *C3*-ГП. При данных формах поражения почек чаще отмечается тяжелая почечная недостаточность, зачастую с формированием ТПН и потребностью в сеансах ЗПТ. При этом почечный ответ на терапию неоднозначен. При БДЛЦ курсы индукционной терапии с ауто-ТГСК могут способствовать предотвращению развития ТПН и улучшению почечной функции. Эффективность терапии пациентов с ММ и поражением почек, ассоциированным с *C3*-ГП, мало изучена в силу редкости патологии. Единичные сообщения о результатах лечения пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с *C3*-ГП, позволяют предположить, что включение ауто-ТГСК как метода консолидации в программную терапию может приводить к достижению глубокого гематологического и почечного ответа.

Цель исследования — оценить эффективность индукционной терапии таргетными препаратами с последующей консолидацией высокодозным мелфаланом и ауто-ТГСК у пациентов с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и *C3*-ГП.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы медицинские карты 687 пациентов с плазмоклеточными опухолями, получавших лечение и наблюдавшихся в отделе химиотерапии парапротейнемических гемобластозов НМИЦ гематологии в период 2001–2023 гг. В 2 случаях диагностирована ММ в сочетании с БДЛЦ, в 1 случае — ММ в сочетании с *C3*-ГП. Каждому больному выполнены пункция костного мозга с цитологическим исследованием, трепанобиопсия с гистологическим исследованием биоптата, рентгенологическое исследование костей скелета (компьютерная томография или рентгенография), иммунохимическое исследование крови и мочи, определение содержания СЛЦ иммуноглобулинов в крови. Во всех случаях проведена оценка почечной функции, включавшая определение концентрации креатинина, расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, определение суточной протеинурии.

Диагноз БДЛЦ подтвержден гистологическим и иммунофлуоресцентным исследованиями биоптата почки в каждом случае при исключении признаков каст-нефропатии. Пациенту 1 биопсия почки выполнена после

проведения 1 курса противомиеломной терапии ввиду прогрессивно нарастающей азотемии, развития анурии, выявления высокого уровня секреции СЛЦ к. В случае 2 нефробиопсия проведена для уточнения генеза почечной недостаточности ввиду стремительного повышения азотемии и развития ТПН в течение 2 мес с момента дебюта заболевания.

Верификацию С3-ГП проводили с помощью гистологического и гистохимического исследований нефробиоптата, а также иммунологического исследования крови. Биопсия почки пациенту 3 выполнена после 2 курсов противомиеломной терапии в связи с отсутствием почечного ответа.

В 2 случаях проведена индукционная терапия по схеме бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCD), у 1 пациента применена схема, включающая как бортезомиб, так и леналидомид (VRd). Процедуру мобилизации CD34⁺-клеток проводили по схеме гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (10 мкг/кг/сут) у 2 пациентов, в 1 случае (пациент 1) использована схема циклофосфамид 2 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг/сут). Медиана количества заготовленных CD34⁺-клеток составила 5,5 (2,97–6,9) млн/кг. Предтрансплантационное кондиционирование проводили мелфаланом в дозе 140 мг/м² (пациенты 1, 3) или 200 мг/м² (пациент 2). Оценка гематологического и почечного ответа проводили на момент завершения индукционной терапии, на 100-й день после ауто-ТГСК и при дальнейшем наблюдении каждые 3–4 мес.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 2 пациентов с ММ в сочетании с БДЛЦ и 1 пациента с ММ в сочетании с С3-ГП в возрасте 34, 42 и 52 лет соответственно. Характеристика пациентов в дебюте заболевания представлена в табл. 1.

Причиной обращения к врачу в каждом случае явилось нарушение функции почек. В случае 1 выявлена анурия. Всем пациентам проводилась ЗПТ с частотой 3 раза в неделю. У всех больных присутствовала гиперазотемия: концентрация креатинина 800–948 мкмоль/л; СКФ 4–7 мл/мин.

При гистологическом и иммунофлуоресцентном исследовании биоптата почки во всех случаях БДЛЦ выявлен узелковый гломерулосклероз. Вдоль базальных мембран отмечено отложение СЛЦ иммуноглобулинов. Признаки каст-нефропатии не обнаружены ни в одном образце. При исследовании нефробиоптата при С3-ГП выявлен мембранопрлиферативный гломерулонефрит с изолированными отложениями С3-компонента комплемента. По результатам иммунологического исследования крови дополнительно зафиксировано снижение концентрации С3-компонента комплемента.

Множественная миелома верифицирована у 3 больных в соответствии с критериями Международной

группы по изучению миеломы (2014): наличие плазматических клеток в костном мозге в дебюте 12,8–58 %, распространенный остеодеструктивный процесс во всех случаях. При гистологическом исследовании трепанобиоптата в 2 случаях (пациенты 2, 3) выявлена гиперклеточность костного мозга за счет инфильтрации зрелыми плазматическими клетками.

Характеристика гематологического и почечного ответа на разных этапах лечения представлена в табл. 2.

После индукционной терапии частота общего гематологического ответа составила 100 %: больные ММ и БДЛЦ достигли ПР, пациент с ММ и С3-ГП – ОХЧР. В 2 случаях нивелирована потребность в ЗПТ: у пациента 1 после 4 курсов VCD сеансы ЗПТ проводились с частотой 2 раза в неделю, после 9 курсов – 1 раз в неделю с последующей отменой; пациенту 3 ЗПТ прекращена после 3 курсов VRd.

После проведения процедуры мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток всем больным выполнена ауто-ТГСК. Сроки от момента верификации диагноза до выполнения ауто-ТГСК составили 8–11 мес.

На 100-й день после ауто-ТГСК во всех случаях ММ в сочетании с БДЛЦ сохранена гематологическая ПР, в случае ММ и С3-ГП ответ углублен до строгой ПР. У пациента 2 отмечено повышение СКФ, прекращены сеансы ЗПТ. Пациентам 1 и 2 проводилась поддерживающая терапия леналидомидом в течение 6 и 24 мес после ауто-ТГСК соответственно.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 30 (23–82) мес. В отдаленные сроки наблюдения (6,5 года после ауто-ТГСК) у пациента 1 сохранялся достигнутый гематологический и почечный ответ. Отмечены дальнейшие снижение концентрации креатинина и повышение СКФ. У пациентов 2 и 3 при контрольном обследовании через 2,5 года после ауто-ТГСК выявлен рецидив заболевания: возобновление секреции СЛЦ и снижение СКФ. Начата таргетная противорецидивная терапия. У пациента 3 через 2 года после ауто-ТГСК зафиксировано возобновление секреции парапротеина в крови при отсутствии увеличения азотемии.

Обсуждение

Болезнь депозитов легких цепей и С3-ГП могут быть как самостоятельными нозологиями, так и обуславливать развитие нефропатии у больных ММ и моноклональной гаммапатией. Поражение почек при этом оказывает влияние на исходы заболевания за счет формирования почечной недостаточности. В качестве основных схем лечения для такой категории пациентов рассматриваются схемы терапии ММ с последующей ауто-ТГСК либо без нее. Однако при длительном наблюдении по завершении терапии у части пациентов отмечается рецидив заболевания с развитием ТПН.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с множественной миеломой (ММ) и нефропатией, ассоциированной с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ) ($n = 2$) и С3-гломерулопатией (С3-ГП) ($n = 1$), на момент диагностики заболевания

Table 1. Characteristics of patients with multiple myeloma (MM) and light chain deposition disease (LCDD) ($n = 2$) or C3 glomerulopathy (C3 GP) ($n = 1$) associated nephropathy at diagnosis

Параметр Parameter	Значение в дебюте заболевания Value at the disease onset		
Номер пациента Patient No.	1	2	3
Диагноз Diagnosis	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + С3-ГП MM + C3 GP
Возраст на момент дебюта, лет Age at onset, years	34	42	52
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Время от первых симптомов до установления диагноза, мес Time from symptoms to diagnosis, months	2	1	8
Содержание плазматических клеток в костном мозге, % Plasma cells in bone marrow, %	13,6	12,8	58
Секреция парапротеина, г/л Paraprotein secretion, g/L	0	ВJk, следы BJk, traces	Gλ – 36,3
Секреция СЛЦ, мг/л Serum FLC, mg/L	СЛЦ κ – 666 FLC κ – 666	СЛЦ κ – 8450 FLC κ – 8450	СЛЦ λ – 855 FLC λ – 855
Разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ FLC difference (involved/uninvolved)	657,7	8399,5	835,6
Концентрация креатинина, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	800	948	924
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	7	4	5
Суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	Анурия Anuria	0,57	1,6
Потребность в ЗПТ RRT required	+	+	+
Концентрация С3-компонента, г/л (норма: 0,82–1,85) Serum C3, g/L (normal: 0,82–1,85)	Не исследовано Not tested	Не исследовано Not tested	0,24
Индукционная терапия Induction therapy	9 VCD, 1 Dex	10 VCD	6 VRd

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗПТ – заместительная почечная терапия; VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; Dex – дексаметазон; VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон.

Note. FLC – free light chains; GFR – glomerular filtration rate; RRT – renal replacement therapy; VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; Dex – dexamethasone; VRd – bortezomib + lenalidomide + dexamethasone.

По результатам ретроспективных исследований включение в программу терапии ауто-ТГСК при БДЛЦ позволяет добиться увеличения частоты гематологического ответа до 65–85 %, способствовать предотвращению развития ТПН и улучшению почечной функции [17, 18]. Эффективность ауто-ТГСК в терапии пациентов с ММ в сочетании с С3-ГП проанализирована лишь в описаниях отдельных клинических случаев. Единичные сообщения позволяют предположить, что

включение ауто-ТГСК как метода консолидации в программную терапию приводит к достижению глубокого гематологического и почечного ответа [34, 35].

Результаты собственных наблюдений говорят о необходимости тщательного обследования пациентов с ММ и нарушением функции почек, поскольку почечная дисфункция может быть обусловлена не только наиболее часто встречающейся каст-нефропатией, но и более редкими причинами. Углубленному обследованию

Таблица 2. Характеристика гематологического и почечного ответа у пациентов с множественной миеломой (ММ) и нефропатией, ассоциированной с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ) (n = 2) и С3-гломерулопатией (С3-ГП) (n = 1), на разных этапах лечения**Table 2.** Characteristics of hematologic and renal responses in patients with multiple myeloma (MM) and light chain deposition disease (LCDD) (n = 2) or C3 glomerulopathy (C3 GP) (n = 1) associated nephropathy during treatment

Параметр Parameter	Ответ на терапию Treatment response		
Номер пациента Patient No.	1	2	3
Диагноз Diagnosis	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + БДЛЦ MM + LCDD	ММ + С3-ГП MM + C3 GP
Ответ после индукционной терапии Post-induction response			
Гематологический Hematological	ПР CR	ПР CR	ОХЧР VGPR
Почечный: Renal:	Да Yes	Нет No	Да Yes
концентрация креатинина, мкмоль/л creatinine, $\mu\text{mol/L}$	228	601	189
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	36	10	36
суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	0,1	0,51	Следы Traces
Количество заготовленных CD34 ⁺ -клеток, $\times 10^6/\text{кг}$ Collected CD34 ⁺ cells, $\times 10^6/\text{kg}$	6,9	5,5	2,97
Время от диагностики до ауто-ТГСК, мес Time from diagnosis to auto-HSCT, months	11	11	8
Ответ на 100-й день после ауто-ТГСК Response at day 100 post-auto-HSCT			
Гематологический Hematological	ПР CR	ПР CR	сПР sCR
Почечный: Renal:	Да Yes	Да Yes	Да Yes
концентрация креатинина, мкмоль/л creatinine, $\mu\text{mol/L}$	228	155	229
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин GFR (CKD-EPI), mL/min	31	46	27
суточная протеинурия, г/сут 24-hour proteinuria, g/day	0	Не исследовано Not tested	Следы Traces
Поддерживающая терапия леналидомидом, сроки, мес Lenalidomide maintenance, months	6	24	Нет No
Длительность ВБП, мес PFS duration, months	82	30	23
Статус заболевания Disease status	ПР CR	Рецидив Relapse	Рецидив Relapse

Примечание. ПР — полная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; сПР — строгая полная ремиссия; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

Note. CR — complete response; VGPR — very good partial response; GFR — glomerular filtration rate; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; sCR — stringent complete response; PFS — progression-free survival.

с выполнением биопсии почки при этом подлежат пациенты с отсутствием улучшения почечной функции на фоне проведения курсов индукционной терапии,

наличием клубочковой протеинурии, стремительным нарастанием азотемии. Пациенты с ММ и нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и С3-ГП, отличаются

более тяжелым нарушением функции почек, зачастую с формированием ТПН. В программу лечения таких больных целесообразно включать ауто-ТГСК при сохранном соматическом статусе. После индукционной терапии отмечена высокая частота достижения глубокого гематологического ответа — ПР и ОХЧР. Ауто-ТГСК позволила углубить гематологический ответ до строгой ПР у пациента с ММ и СЗ-ГП. Почечный ответ на 100-й день после ауто-ТГСК достигнут у всех пациентов, при этом уже после этапа индукционной терапии в 2 случаях потребность в ЗПТ была нивелирована.

Заключение

Результаты собственных наблюдений позволяют сделать вывод о необходимости всестороннего обследования пациентов с ММ, протекающей с нефропатией, для выявления причин нарушения функции почек. Включение в программу терапии ауто-ТГСК в когорте больных нефропатией, ассоциированной с БДЛЦ и СЗ-ГП, позволяет добиться глубокого и продолжительного гематологического ответа, воздействуя на субстрат заболевания, способствует предотвращению прогрессирования поражения почек с развитием ТПН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 Ministry of Health of Russia. Multiple myeloma. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (In Russ.).
2. Nasr S.H., Valeri A.M., Sethi S. et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):786–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
3. Sathick I.J., Drosou M.E., Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol* 2019;32(2):189–98. DOI: 10.1007/s40620-018-0492-4
4. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(6):771–83. DOI: 10.1038/bmt.2011.8
5. Kundu S., Jha S.B., Rivera A.P. et al. Multiple myeloma and renal failure: mechanisms, diagnosis, and management. *Cureus* 2022;14(2):e22585. DOI: 10.7759/cureus.22585
6. Sun L.J., Dong H.R., Xu X.Y. et al. Two kinds of rare light chain cast nephropathy caused by multiple myeloma: case reports and literature review. *BMC Nephrol* 2021;22(1):42. DOI: 10.1186/s12882-021-02250-z
7. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив* 2015;87(7):72–6. DOI: 10.17116/terarkh20158772-76
Rekhtina I.G., Mendeleva L.P., Biriukova L.S. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: reversibility factors. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):72–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158772-76
8. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G.B. et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1154–63. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.08.040
9. Ronco P.M., Alyanakian M.A., Mougenot B., Aucouturier P. Light chain deposition disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1558–65. DOI: 10.1681/ASN.V1271558
10. Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):231–9. DOI: 10.2215/CJN.08640811
11. Li X.M., Rui H.C., Liang D.D. et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of light chain deposition disease: an analysis of 48 patients in a single Chinese center. *Ann Hematol* 2016;95(6):901–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2659-1
12. Heilman R.L., Velosa J.A., Holley K.E. et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80314-3
13. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Болезнь депозитов легких цепей — гематологическая проблема. *Терапевтический архив* 2017;89(1):38–42. DOI: 10.17116/terarkh201789138-42
Rekhtina I.G., Mendeleva L.P., Biriukova L.S. Light-chain deposition disease is a hematologic problem. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(1):38–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789138-42
14. Jimenez-Zepeda V.H., Trudel S., Winter A. et al. Autologous stem cell transplant for light chain deposition disease: incorporating bortezomib to the induction therapy. *Am J Hematol* 2012;87(8):822–3. DOI: 10.1002/ajh.23235
15. Tovar N., Cibeira M.T., Rosiñol L. et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *Eur J Haematol* 2012;89(4):340–4. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01821.x
16. Lorenz E.C., Gertz M.A., Fervenza F.C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2052–7. DOI: 10.1093/ndt/gfm918
17. Garderet L., Gras L., Koster L. et al. Long-term outcomes and renal responses following autologous hematopoietic stem cell transplantation for light chain deposition disease: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2024;109(8):2619–27. DOI: 10.3324/haematol.2023.284520
18. Yin G., Cheng Z., Zeng C.H. et al. C3 glomerulonephritis in multiple myeloma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(37):4843. DOI: 10.1097/MD.00000000000004843
19. Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noël L.H. et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):494–9. DOI: 10.1038/nrneph.2010.85
20. Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–51. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005
21. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079–89. DOI: 10.1038/ki.2013.377
22. Bomback A.S., Santoriello D., Avasare R.S. et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with

- C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018;93(4):977–85. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.022
23. Zahir Z., Wani A.S., Gupta A., Agrawal V. Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):601–10. DOI: 10.1007/s00467-020-04768-0
24. Medjeral-Thomas N.R., O'Shaughnessy M.M., O'Regan J.A. et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):46–53. DOI: 10.2215/CJN.04700513
25. Servais A., Noël L.H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454–64. DOI: 10.1038/ki.2012.63
26. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):991–1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
27. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2004;65(2):642–8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00427.x
28. Sethi S., Sukov W.R., Zhang Y. et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010;56(5):977–82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021
29. Bridoux F., Desport E., Frémeaux-Bacchi V. et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2165–74. DOI: 10.2215/CJN.06180710
30. Zand L., Kattah A., Fervenza F.C. et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):506–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370
31. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H., Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int* 2018;94(5):178–86. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.037
32. Chauvet S., Frémeaux-Bacchi V., Petitprez F. et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-737163
33. Захарова Е.В., Зыкова А.С. C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. *Нефрология и диализ* 2023;25(3):345–59. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
34. Zakharova E.V., Zyкова A.S. C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2023;25(3):345–59. (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
35. Andersen C., Marcussen N., Gregersen J. Recovery of renal function succeeding stem cell transplant: a case of C3 glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin Kidney J* 2013;6(6):639–42. DOI: 10.1093/ckj/sft124
36. Hamzi M., Zniber A., Badaoui G. et al. C3 glomerulopathy associated to multiple myeloma successfully treated by autologous stem cell transplant. *Indian J Nephrol* 2017;27(2):141–4. DOI: 10.4103/0971-4065.181884

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0009-0008-2681-7365>
М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 23.06.2025. **Принята к публикации:** 28.07.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.
Article submitted: 23.06.2025. **Accepted for publication:** 28.07.2025. **Published online:** 10.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Коагулазонегативные стафилококки из гемокультуры – инфекция или контаминация?

А.А. Новикова, Г.А. Клясова, А.В. Фёдорова, Л.Л. Сперанская, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, М.В. Соловьев, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Анна Александровна Новикова annanovikova11@mail.ru

Введение. Коагулазонегативные стафилококки (CoNS) входят в число ведущих возбудителей инфекций кровотока, но в то же время являются представителями нормальной микрофлоры кожи и могут контаминировать образцы гемокультур от больных.

Цель исследования – представить характеристику эпизодов инфекции, вызванной CoNS, и контаминации гемокультур CoNS у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проанализирована частота детекции CoNS из гемокультуры у больных, получавших стационарное лечение в НИИ гематологии с 01.01.2022 по 31.12.2022. Кровь для микробиологического исследования брали при температуре $\geq 38^\circ\text{C}$ в 2 флакона (аэробный/анаэробный) одновременно из вены и центрального венозного катетера или только из вены. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson). Выделение CoNS только из 1 образца с гемокультурой расценивали как контаминацию.

Результаты. Выделение CoNS из гемокультуры зарегистрировано у 90 больных (48 мужчин и 42 женщины; медиана возраста 45,5 года). Всего зафиксирован 101 эпизод выделения CoNS из гемокультуры, из них инфекция определена в 32 (31,7 %) эпизодах, включая 20 (62,5 %) инфекций кровотока и 12 (37,5 %) катетер-ассоциированных инфекций кровотока, а контаминация – в 69 (68,3 %). Контаминация гемокультуры CoNS значимо реже, чем инфекция, отмечена у больных с лейкопенией (50,7 % против 78,1 %; $p = 0,03$). Медиана длительности непрерывной госпитализации больных с инфекцией была значимо выше, чем больных с контаминацией (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$). Всего выделено 102 штамма CoNS, причем более редкие виды, такие как *Staphylococcus capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, выделяли только при контаминации образцов. Медиана времени от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре была значимо меньше при инфекции, чем при контаминации CoNS (14 ч 25 мин против 22 ч 10 мин; $p < 0,0001$). Большинству (75 %) больных назначали ванкомицин. Не выявлено случаев атрибутивной летальности.

Заключение. Определена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %), в связи с чем крайне важно соблюдение техники взятия крови для микробиологического исследования. При контаминации CoNS, в отличие от инфекции, значимыми факторами были более продолжительный период пребывания флаконов в автоматическом анализаторе, выделение вне лейкопении, более короткий период госпитализации больных.

Ключевые слова: коагулазонегативный стафилококк, инфекция кровотока, контаминация гемокультуры, заболевание системы крови

Для цитирования: Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В. и др. Коагулазонегативные стафилококки из гемокультуры – инфекция или контаминация? Онкогематология 2025;20(4):108–17.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Coagulase-negative staphylococci from blood cultures – infection or contamination?

A.A. Novikova, G.A. Klyasova, A.V. Fedorova, L.L. Speranskaya, Z.T. Fidarova, L.A. Kuzmina, E.O. Griбанova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, M.V. Solovjev, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Anna Aleksandrovna Novikova annanovikova11@mail.ru

Background. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) are one of the leading causative agents of bloodstream infections. At the same time, CoNS are part of the normal skin flora and can contaminate blood culture samples taken from patients.

Aim. To characterize episodes of bloodstream infection and blood culture contamination caused by CoNS in patients with hematological diseases.

Materials and methods. The frequency of CoNS detection from blood cultures was analyzed in patients hospitalized at the National Medical Research Center for Hematology in Moscow from January 1, 2022 to December 31, 2022. Blood for microbiology testing was taken from a patient with fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ into two bottles (aerobic/anaerobic) simultaneously from a vein and a central venous catheter or only from a vein. Blood bottles were incubated in an automatic blood culture analyzer (BD BACTEC FX, Becton Dickinson). Isolation of CoNS from only one of two blood culture samples was considered contamination.

Results. CoNS were isolated from blood cultures in 90 patients (48 men and 42 women, median age 45.5 years). A total of 101 episodes of CoNS isolation were recorded, of which infection was diagnosed in 32 (31.7 %) cases, including 20 (62.5 %) bloodstream infections and 12 (37.5 %) catheter-associated bloodstream infections, while contamination was identified in 69 (68.3 %) cases. CoNS blood culture contamination was significantly less frequent than infection in patients with leukopenia (50.7 % vs 78.1 %; $p = 0.03$). The median duration of continuous hospitalization was significantly longer in patients with infection than in those with contamination (40.5 vs 16 days; $p = 0.02$). A total of 102 CoNS strains were isolated; rarer species such as *Staphylococcus capitis*, *S. caprae*, and *S. warneri* were isolated only in contamination cases. The median time to the positive blood culture signal was significantly shorter in infections than in CoNS contamination (14 hours 25 minutes vs 22 hours 10 minutes; $p < 0.0001$). Most patients (75 %) received vancomycin. No cases of attributable mortality were identified.

Conclusion. A high frequency of CoNS blood culture contamination (68.3 %) was determined, highlighting the critical importance of proper blood collection technique for microbiological examination. In contrast to infection, longer incubation time in the analyzer, isolation outside leukopenia, and shorter hospitalization duration were associated with CoNS contamination.

Keywords: coagulase-negative staphylococci, bloodstream infection, blood culture contamination, hematological disease

For citation: Novikova A.A., Klyasova G.A., Fedorova A.V. et al. Coagulase-negative staphylococci from blood cultures – infection or contamination? Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):108–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Введение

Инфекции, вызванные коагулазонегативными стафилококками (CoNS), актуальны в гематологии по причине частого использования центральных венозных катетеров (ЦВК) при интенсивных программах противоопухолевой терапии и увеличения когорты больных, имеющих сосудистые стенты, эндопротезы суставов, которые также могут быть ассоциированы с развитием подобных осложнений.

Инфекции кровотока (ИК) — одни из наиболее тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови, а CoNS входят в число ведущих возбудителей ИК и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК). По результатам Российского многоцентрового исследования в период 2003–2008 гг. среди 3584 микроорганизмов, выделенных из гемокультуры, CoNS составили 17,4 % и заняли 2-ю позицию после *Escherichia coli* (17,8 %) в структуре ИК у пациентов с гематологическими заболеваниями [1]. По данным зарубежных авторов, в онкогематологии доля ИК, обусловленных CoNS, варьирует от 7 до 51,1 %, из них 20–30 % — КАИК [2–4]. В НМИЦ гематологии в 2022 г. CoNS заняли 3-ю позицию при анализе возбудителей ИК как среди всех больных гематологического профиля, так и среди пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, составив 14,1 и 11 % соответственно и уступая *Klebsiella* spp. и *E. coli* [5].

CoNS — представители нормальной микрофлоры кожи человека, и в случае нарушения техники взятия

крови для микробиологического исследования возможна контаминация CoNS содержимого флаконов [6]. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), CoNS можно рассматривать как причину ИК только при их выделении из 2 последовательно взятых образцов крови больного, а их обнаружение в одном флаконе с гемокультурой следует расценивать как контаминацию [7]. Подтверждение в 2 образцах гемокультуры требуется и для таких микроорганизмов, как *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. (исключение — *B. anthracis*), *Micrococcus* spp., *Cutibacterium acnes*, стрептококков группы *viridans*.

С учетом глобального увеличения антибиотикорезистентности, возможности лекарственных взаимодействий и появления нежелательных явлений при назначении противомикробных препаратов актуальна своевременная и правильная верификация эпизодов инфекции и контаминации, обусловленных CoNS.

Цель исследования — представить характеристику эпизодов инфекции, вызванной CoNS, и контаминации гемокультуры CoNS у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с заболеваниями системы крови, которые получали стационарное лечение в НМИЦ гематологии с 1 января по 31 декабря 2022 г.

Кровь для микробиологического исследования брали при впервые возникшей температуре $\geq 38^{\circ}\text{C}$

в 2 флакона (аэробный и анаэробный) одновременно из вены и ЦВК или только из вены (по 10 мл в каждый флакон) [1]. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). При подозрении на КАИК удаляли ЦВК и проводили микробиологическое исследование дистального сегмента удаленного ЦВК количественным методом [8].

Выделение CoNS только из 1 образца с гемокультурой расценивали как контаминацию. Инфекции, вызванные CoNS, классифицированы как ИК в случаях выделения CoNS из 2 образцов с гемокультурой или как КАИК при выделении CoNS одновременно из гемокультуры и удаленного ЦВК в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Во всех случаях учитывали время от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре (time to detection, TTD).

Лейкопенией считали количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9$ /л.

Длительность непрерывной госпитализации рассчитывали от даты госпитализации больного в стационар до получения сигнала о положительной гемокультуре.

Оценивали выживаемость больных в течение 30 дней после развития инфекции.

Для проведения исследования создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

В исследуемый период выделение CoNS из гемокультуры зарегистрировано у 90 больных: 48 мужчин и 42 женщин в возрасте 18–83 лет (медиана – 45,5 года). Инфекции констатированы у 30 (33,3 %) больных, контаминация гемокультуры – у 60 (66,7 %). У большинства (90 %; $n = 81$) больных отмечен 1 эпизод выделения CoNS из гемокультуры, а у 9 (10 %) CoNS детектировали неоднократно (у 8 больных – 2 эпизода, у 1 – 4). Среди больных с неоднократным выделением CoNS из гемокультуры только у 2 (22,2 %) отмечены 2 последовательных эпизода инфекции с медианой возникновения 26 дней; у 3 (33,3 %) больных один эпизод определен как ИК, а другой – как контаминация; у 4 (44,5 %) больных все эпизоды верифицированы как контаминация гемокультуры CoNS. Медиана времени между повторными эпизодами выделения CoNS из гемокультуры составила 31 (9–204) день.

При анализе таких факторов, как возраст, пол, диагноз, статус основного заболевания, выполнение

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не обнаружено статистически значимых различий у больных как с инфекцией и контаминацией, так и с ИК и КАИК (табл. 1, 2). Однако у больных множественной миеломой и апластической анемией, а также при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток несколько чаще регистрировали инфекцию, чем контаминацию гемокультуры (20 % против 6,7 %; 10 % против 3,3 %; 50 % против 35 % соответственно), а у больных острым лимфобластным лейкозом, наоборот, чаще регистрировали контаминацию гемокультуры, чем инфекцию (15 % против 6,7 %; $p = 0,324$) (см. табл. 1).

Распределение по диагнозам при ИК и КАИК статистически значимо не различалось (см. табл. 2). Первую позицию при ИК занимали больные острым миелоидным лейкозом/миелодиспластическим синдромом (38,9 %; $n = 7$), а при КАИК – неходжкинскими лимфомами (33,4 %; $n = 4$); далее следовали при ИК – больные множественной миеломой (22,2 %; $n = 4$) и неходжкинскими лимфомами (16,6 %; $n = 3$), а при КАИК – острым миелоидным лейкозом/миелодиспластическим синдромом (25 %; $n = 3$) и множественной миеломой (16,7 %; $n = 2$). У пациентов с впервые диагностированными заболеваниями системы крови несколько чаще верифицированы КАИК, чем ИК (33,4 % против 11,1 %; $p = 0,184$), а у больных вне ремиссии – ИК, чем КАИК (27,8 % против 8,3 %; $p = 0,35$).

Всего зарегистрирован 101 эпизод выделения CoNS из гемокультуры. Эпизоды расценены как инфекция в 32 (31,7 %) случаях: 20 (62,5 %) эпизодов ИК и 12 (37,5 %) КАИК. Контаминация CoNS образцов крови определена в 69 (68,3 %) случаев.

Сравнительная характеристика эпизодов инфекции и контаминации представлена в табл. 3, эпизодов ИК и КАИК – в табл. 4. Контаминация гемокультуры CoNS значимо реже в сравнении с инфекцией отмечена у больных с лейкопенией (50,7 % против 78,1 %; $p = 0,03$). Регистрация как ИК, так и КАИК, напротив, преобладала в период лейкопении и составляла 80 и 75 % соответственно. Медиана длительности лейкопении на момент положительной гемокультуры при инфекции и контаминации была сопоставимой (5 и 6 дней соответственно), а при КАИК – значимо короче, чем при ИК (1,5 дня против 9,5 дня; $p = 0,015$). Медиана длительности непрерывной госпитализации больных с инфекцией была значимо выше, чем больных с контаминацией гемокультуры CoNS (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$), а при ИК и КАИК была сопоставима (32,5 дня и 44,5 дня соответственно).

Всего при инфекции и контаминации выделено 102 штамма CoNS. У 1 больного при КАИК определено сочетание 2 видов CoNS – *Staphylococcus epidermidis* и *S. haemolyticus*, остальные эпизоды были мономикробные. Более редкие виды, такие как *S. capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, выделяли только при контаминации

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с инфекцией и контаминацией гемокультуры, вызванными коагулазонегативными стафилококками, n (%)**Table 1.** Comparative characteristics of patients with infection and contamination of blood cultures caused by coagulase-negative staphylococci, n (%)

Показатель Parameter	Инфекция (n = 30) Infection (n = 30)	Контаминация (n = 60) Contamination (n = 60)	Всего (n = 90) Total (n = 90)
Диагноз: Diagnosis:			
острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	10 (33,3)	19 (31,7)	29 (32,2)
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	7 (23,3)	18 (30)	25 (27,8)
множественная миелома multiple myeloma	6 (20)	4 (6,7)	10 (11,1)
апластическая анемия aplastic anemia	3 (10)	2 (3,3)	5 (5,6)
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	2 (6,7)	9 (15)	11 (12,2)
другой other	2 (6,7)	8 (13,3)	10 (11,1)
Статус заболевания: Disease status:			
ремиссия remission	18 (60)	31 (51,7)	49 (54,4)
вне ремиссии not in remission	6 (20)	17 (28,3)	23 (25,6)
de novo	6 (20)	12 (20)	18 (20)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: Hematopoietic stem cell transplantation:	15 (50)	21 (35)	36 (40)
аллогенная, тип донора: allogeneic, donor type:	10 (66,7)	15 (71,4)	25 (69,4)
гаплоидентичный haploidentical	5 (50)	8 (53,3)	13 (52)
родственный, полностью совместимый HLA-identical sibling	4 (40)	3 (20)	7 (28)
неродственный, частично совместимый partially HLA-compatible unrelated	1 (10)	1 (6,7)	2 (8)
неродственный, полностью совместимый HLA-compatible unrelated	0	3 (20)	3 (12)
аутологичная autologous	5 (33,3)	6 (28,6)	11 (30,6)
первая first transplant	12 (80)	17 (81)	29 (80,6)
повторная repeat transplant	3 (20)	4 (19)	7 (19,4)

образцов. При сравнении видового состава CoNS при инфекции и контаминации ведущую позицию занимали *S. epidermidis* (51,5 и 40,6 % соответственно); далее следовали при инфекции *S. haemolyticus* (30,3 %) и *S. hominis* (15,2 %), а при контаминации, наоборот, — *S. hominis* (34,8 %) и *S. haemolyticus* (18,8 %). Видовой состав CoNS при ИК и КАИК был сходным.

Медиана TTD была значимо меньше при инфекции, чем при контаминации CoNS, и составила 14 ч 25 мин против 22 ч 10 мин ($p < 0,0001$) (рис. 1, а). При сравнении TTD при ИК и КАИК получены небольшие временные различия (13 ч 31 мин против 15 ч 25 мин; $p = 0,59$).

В зависимости от видовой принадлежности CoNS также выявлены статистически значимые различия

по медиане TTD при инфекции и контаминации (рис. 1, б). Так, при выделении из гемокультуры всех 3 основных видов CoNS этот показатель был значимо меньше при инфекции, чем при контаминации, и составил в случае детекции *S. epidermidis* 16 ч 29 мин против 23 ч 38 мин ($p = 0,015$), *S. haemolyticus* — 11 ч 49 мин против 17 ч 56 мин ($p = 0,0214$), *S. hominis* — 17 ч 35 мин против 22 ч 11 мин ($p = 0,033$).

Данные о применении антибиотиков при инфекциях, вызванных CoNS, представлены в табл. 5. Большинству (75 %) больных назначали ванкомицин, даптомицин назначен 3 больным, линезолид — 2 по причине наличия сопутствующей тяжелой инфекции кожи и мягких тканей. Медиана длительности применения антибиотиков составила 11 дней.

Таблица 2. Характеристика больных с инфекцией, вызванной коагулазонегативными стафилококками, n (%)
Table 2. Characteristics of patients with infection caused by coagulase-negative staphylococci, n (%)

Показатель Parameter	ИК (n = 18) BSI (n = 18)	КАИК (n = 12) CRBSI (n = 12)	Всего (n = 30) Total (n = 30)
Диагноз: Diagnosis: острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome множественная миелома multiple myeloma неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma апластическая анемия aplastic anemia острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia другой other	7 (38,9) 4 (22,2) 3 (16,6) 2 (11,1) 1 (5,6) 1 (5,6)	3 (25) 2 (16,7) 4 (33,4) 1 (8,3) 1 (8,3) 1 (8,3)	10 (33,3) 6 (20) 7 (23,3) 3 (10) 2 (6,7) 2 (6,7)
Статус заболевания: Disease status: ремиссия remission вне ремиссии not in remission de novo	11 (61,1) 5 (27,8) 2 (11,1)	7 (58,3) 1 (8,3) 4 (33,4)	18 (60) 6 (20) 6 (20)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: Hematopoietic stem cell transplantation: аллогенная, тип донора: allogeneic, donor type: гаплоидентичный haploidentical родственный, полностью совместимый HLA-identical sibling неродственный, частично совместимый partially HLA-compatible unrelated неродственный, полностью совместимый HLA-compatible unrelated аутологичная autologous первая first transplant повторная repeat transplant	10 (55,6) 6 (60) 4 (66,7) 2 (33,3) 0 0 4 (40) 7 (70) 3 (30)	5 (41,7) 4 (80) 1 (25) 2 (50) 1 (25) 0 1 (20) 5 (100) 0	15 (50) 10 (66,7) 5 (50) 4 (40) 1 (10) 0 5 (33,3) 12 (80) 3 (20)

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИК – инфекция кровотока; КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока.
Note. Here and in table 4: BSI – bloodstream infection; CRBSI – catheter-related bloodstream infection.

Выживаемость в течение 30 дней при инфекциях, вызванных CoNS, у пациентов с заболеваниями системы крови составила 96,9 % (рис. 2). Не выявлено случаев атрибутивной летальности. Летальный исход зафиксирован у 1 (3 %) из 32 больных вследствие ИК, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, на фоне резистентного течения острого миелоидного лейкоза.

Обсуждение

В нашем исследовании представлена характеристика эпизодов инфекции и контаминации при выделении CoNS из гемокультуры от пациентов с заболеваниями системы крови. По результатам работы можно представить основные выводы:

- 1) отмечена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %). Инфекция, вызванная CoNS, определена только в 31,7 % случаев и классифицирована как ИК в 62,5 % эпизодов и КАИК – в 37,5 %;
- 2) в случаях контаминации при сравнении с инфекцией значимо чаще выявлено выделение CoNS из гемокультуры вне лейкопении, отмечены более продолжительное ТТД и более короткий период госпитализации больных;
- 3) при контаминации гемокультуры спектр CoNS был шире, чем при инфекции, и представлен видами, которые встречаются более редко;
- 4) не зарегистрировано случаев атрибутивной летальности при инфекции, вызванной CoNS.

Таблица 3. Сравнительная характеристика инфекции и контаминации, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 3. Comparative characteristics of infections and contaminations caused by coagulase-negative staphylococci

Показатель Parameter	Инфекция (n = 32) Infection (n = 32)	Контаминация (n = 69) Contamination (n = 69)	Всего (n = 101) Total (n = 101)
Лейкопения (количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), n (%) Leukopenia (white blood cell count $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$), n (%)	25 (78,1)*	35 (50,7)*	60 (59,4)
Медиана длительности лейкопении (диапазон), дней Median duration of leukopenia (range), days	5 (1–56)	6 (1–110)	6 (1–110)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median duration of hospitalization (range), days	40,5 (1–95)*	16 (1–208)*	20 (1–208)
Всего микроорганизмов, из них, n (%): Total microorganisms, including, n (%):	33	69	102
<i>S. epidermidis</i>	17 (51,5)	28 (40,6)	45 (44,1)
<i>S. haemolyticus</i>	10 (30,3)	13 (18,8)	23 (22,5)
<i>S. hominis</i>	5 (15,2)	24 (34,8)	29 (28,4)
<i>S. lugdunensis</i>	1 (3)	0	1 (1)
<i>S. capitis</i>	0	2 (3)	2 (2)
<i>S. caprae</i>	0	1 (1,4)	1 (1)
<i>S. warneri</i>	0	1 (1,4)	1 (1)

* $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнительная характеристика инфекций кровотока и катетер-ассоциированных инфекций кровотока, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 4. Comparative characteristics of bloodstream infection and catheter-related bloodstream infection caused by coagulase-negative staphylococci

Показатель Parameter	ИК (n = 20) BSI (n = 20)	КАИК (n = 12) CRBSI (n = 12)	Всего (n = 32) Total (n = 32)
Лейкопения (количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), n (%) Leukopenia (white blood cell count $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$), n (%)	16 (80)	9 (75)	25 (78,1)
Медиана длительности лейкопении (диапазон), дней Median duration of leukopenia (range), days	9,5 (1–56)*	1,5 (1–38)*	5 (1–56)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median duration of hospitalization (range), days	32,5 (1–95)	44,5 (9–84)	40,5 (1–95)
Всего микроорганизмов, из них, n (%): Total microorganisms, including, n (%):	20	13	33
<i>S. epidermidis</i>	10 (50)	7 (53,8)	17 (51,5)
<i>S. haemolyticus</i>	7 (35)	3 (23,1)	10 (30,3)
<i>S. hominis</i>	3 (15)	2 (15,4)	5 (15,2)
<i>S. lugdunensis</i>	0	0	0
<i>S. capitis</i>	0	1 (7,7)	1 (3)
<i>S. caprae</i>	0	0	0
<i>S. warneri</i>	0	0	0

* $p = 0,015$.

Нами определен высокий процент контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %), но аналогичные результаты представлены и другими исследователями. Так, в многопрофильном стационаре США при анализе 405 случаев выделения CoNS из гемокультуры от иммунокомпрометированных больных контаминация составила 78 % ($n = 316$), а ИК – только 22 % ($n = 89$) [9]. В проспективном исследовании из Испании среди 269 эпизодов частота контаминации гемокультуры CoNS также была высокой и достигала 64 % ($n = 172$), а ИК – всего 36 % ($n = 97$) [10].

В нашем исследовании продемонстрирован более широкий видовой состав CoNS при контаминации гемокультуры, чем при инфекции, – 6 видов. Реже встречающиеся виды, такие как *S. capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, зарегистрированы только при контаминации, а ведущую позицию занимали *S. epidermidis* как при инфекции, так и при контаминации гемокультуры. По результатам других исследований наиболее часто детектируемым из гемокультуры видом также является *S. epidermidis*, что может быть обусловлено его наибольшей распространенностью. *S. epidermidis* колонизирует

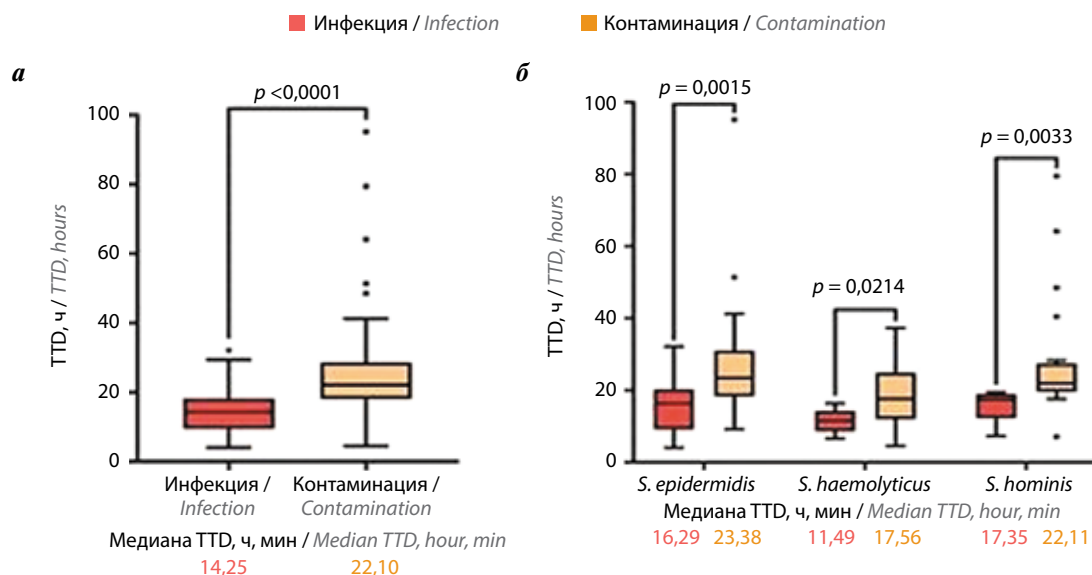


Рис. 1. Время от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре (time to detection, TTD) при инфекции и контаминации (а) и выделения разных видов коагулазонегативных стафилококков (б)

Fig. 1. Time to receiving a signal about a positive blood culture bottle (time to detection, TTD) in infection and contamination (a) and detection of different species of coagulase-negative staphylococci (b)

Таблица 5. Применение антибиотиков при инфекциях, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 5. Treatment of infections caused by coagulase-negative staphylococci

Антибиотик Antibiotic	Эпизоды инфекции, n (%) Infection, n (%)	Медиана длительности применения антибиотика (диапазон), дней Median duration of antibiotic use (range), days
Ванкомицин Vancomycin	24 (75)	9 (6–16)
Даптомицин Daptomycin	3 (9,4)	13 (11–14)
Пиперацillin/тазобактам или цефоперазон/ сульбактам Piperacillin/tazobactam or cefoperazone/sulbactam	3 (9,4)	8 (7–13)
Линезолид Linezolid	2 (6,2)	11,5 (11–12)
Всего Total	32	11 (6–16)

в норме до 98 % поверхности кожных покровов, в то время как *S. haemolyticus* и *S. hominis* наиболее часто определяются на коже подмышечных и паховых складок, а *S. capitis* — преимущественно на волосистой части головы [11]. В исследовании из Италии среди 89 эпизодов ИК также наиболее распространен *S. epidermidis* (62,9 %), 2-ю позицию занимали *S. haemolyticus* (14,6 %) и *S. hominis* (14,6 %), реже — *S. capitis* (6 %) и *S. lugdunensis* (2,2 %) [12]. В работе S. Osaki и соавт., как и в проведенной нами, в качестве контаминанта гемокультуры чаще определяли *S. hominis* в сравнении с *S. haemolyticus* и *S. capitis* [13].

Немецкой группой исследователей изучен видовой состав CoNS, выделенных из гемокультуры, за исклю-

чением *S. epidermidis* [14]. Наиболее часто из гемокультуры при ИК детектировали *S. haemolyticus* (50 %; $n = 28$), далее следовали *S. hominis* (23,2 %; $n = 13$), *S. capitis* (21,4 %; $n = 12$) и *S. lugdunensis* (5,4 %; $n = 3$). Только при контаминации гемокультуры выделяли такие редкие виды, как *S. auricularis*, *S. caprae*, *S. schleiferi*, *S. pettenkoferi*, *S. saccharolyticus* и *S. simulans*. Кроме того, при контаминации гемокультуры определено продолжительное TTD — более 36 ч. В этом исследовании контаминация гемокультуры CoNS отмечена у 77 % (194 из 252) больных.

В одноцентровом исследовании из Испании предложены следующие критерии различий между ИК и контаминацией гемокультуры CoNS: оценка состояния

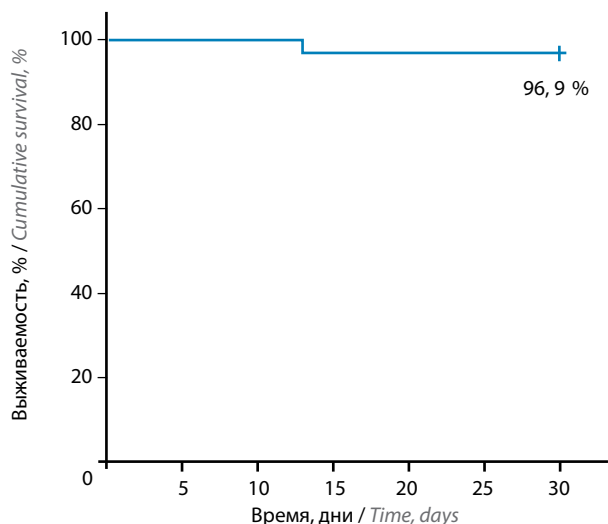


Рис. 2. Выживаемость при инфекциях, вызванных коагулазонегативными стафилококками, у пациентов с заболеваниями системы крови
Fig. 2. Survival in infections caused by coagulase-negative staphylococci in patients with blood diseases

больного по шкале Чарлсона ≥ 3 баллов, нейтропения (число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), наличие ЦВК, выделение из гемокультуры *S. epidermidis* и ТТД менее 16 ч. Положительная прогностическая ценность составляла 83 % [10]. В нашем исследовании также получены значимые различия по медиане ТТД при сравнении инфекции и контаминации: этот показатель был значимо меньше при инфекции (14 ч 25 мин), чем при контаминации (22 ч 10 мин). Также нами продемонстрировано, что большинство ИК и КАИК (80 и 75 % соответственно) развились в период лейкопении, в отличие от контаминации гемокультуры, которую значимо чаще, чем инфекцию, регистрировали вне лейкопении. Кроме того, при анализе длительности лейкопении нами показано, что при КАИК ее продолжительность значимо меньше, чем при ИК (1,5 дня против 9 дней; $p = 0,015$).

Дополнительно в нашем исследовании выделен такой критерий, как медиана длительности непрерывной госпитализации больных, и этот показатель был значимо больше при инфекции CoNS (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$), особенно при КАИК (44,5 дня против 16 дней; $p = 0,028$), чем при контаминации. При длительном пребывании больных в стационаре и наличии ЦВК увеличивается вероятность колонизации поверхности катетера CoNS, происходит образование биопленок и возрастает риск развития инфекции [15]. По результатам исследования М.В. Спирина и соавт. показано, что риск развития КАИК при использовании туннелируемых ЦВК был выше после 150-го дня эксплуатации [16].

В связи с резистентностью CoNS к бета-лактамам антибиотикам, составляющей до 95 %, для лечения инфекции необходимы ванкомицин, даптомицин, линезолид [3, 4, 17, 18]. По данным российского многоцентрового исследования (2003–2005), среди CoNS,

выделенных из гемокультуры от больных гемобластомами, устойчивыми к оксацилину, отмечены 75 % (89 из 118) штаммов [19]. В проведенном нами исследовании в 75 % случаев инфекции отмечено излечение при назначении ванкомицина; медиана длительности терапии составила 9 дней.

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных заболеваний, антибактериальную терапию при КАИК, вызванных CoNS, следует проводить в течение 5–7 дней после удаления ЦВК [20]. В ретроспективном когортном исследовании (2008–2016) проанализированы 184 эпизода КАИК, вызванных CoNS, включая пациентов с заболеваниями системы крови [21]. Антибиотики получали 76 % больных; медиана длительности антимикробной терапии составляла 10 (5–15) дней; преобладало назначение ванкомицина (73 %). Второй группе больных (24 %) противомикробную терапию не проводили, и их излечение достигнуто после удаления ЦВК. В обеих группах сравнения не получено статистически значимой разницы в излечении. Однако в группе пациентов с антимикробной терапией преобладали больные гемобластомами (49 % против 6 %; $p < 0,001$). Авторы подчеркивают, что полученные результаты могут быть неприменимы у больных с глубокой нейтропенией (количество лейкоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) [21]. Основными при лечении инфекций в онкогематологии являются рекомендации Европейской конференции по инфекциям при лейкомии, согласно которым при клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней, включая длительность нормальной температуры не менее 96 ч и полную регрессию очагов инфекции [22]. В связи с тем что CoNS не вызывают пневмонии, критерием излечения является нормализация температуры.

Летальность при инфекциях, вызванных CoNS, невысокая. В нашем исследовании атрибутивная летальность отсутствовала. В проспективном когортном исследовании (2009–2011) у 78 больных гемобластомами и нейтропенией зарегистрировано 29,4 % ($n = 23$) ИК, вызванных CoNS. Летальность в течение 28 дней при ИК, вызванных CoNS, в сравнении с ИК, обусловленными другими возбудителями, составила 4,3 % против 32,7 % соответственно ($p = 0,009$; отношение рисков 0,09; 95 % доверительный интервал 0,01–0,74). В группе больных с летальным исходом при всех ИК статистически значимо чаще отмечены рецидивирующее течение основного заболевания и применение программ высокодозной химиотерапии ($p = 0,01$) [23].

Заключение

Определена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS, в связи с чем крайне важно соблюдение техники взятия крови для микробиологического исследования. Необходимо проводить взятие крови от больного одновременно в несколько флаконов,

оптимально — в 4. Контаминация образцов крови, в отличие от инфекции, характеризуется выделением из гемокультуры CoNS, включая более редкие виды, у больных без лейкопении, более длительным TTD и более коротким периодом госпитализации больных. При контаминации гемокультуры не следует проводить лечение

антибиотиками, так как их необоснованное назначение может вызывать развитие нежелательных явлений и лекарственного взаимодействия, а неправильная диагностика затруднит поиск истинной этиологии инфекционного процесса у больного. При инфекции, вызванной CoNS, атрибутивная летальность отсутствовала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1067–1114.
2. Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Vol. 2. Pp. 1067–1114. (In Russ.).
3. Becker K., Both A., Weißelberg S. et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18(4):349–66. DOI: 10.1080/14787210.2020.1730813
4. Michels R., Last K., Becker S.L. et al. Update on coagulase-negative staphylococci — what the clinician should know. Microorganisms 2021;9(4):830. DOI: 10.3390/microorganisms9040830
5. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 2014;27(4):870–926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
6. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
7. Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
8. Wilson M., Kirn T., Antonara S. et al. CLSI. Principles and procedures for blood cultures. 2nd edn. CLSI guideline M47. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
9. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Centers for disease control and prevention, 2013. Available at: <https://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2013/03/Criterios-de-IN-2013.pdf>
10. Brun-Buisson C., Abrout F., Legrand P. et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med 1987;147(5):873–7.
11. Beekmann S., Diekema D., Doern G. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26(6):559–66. DOI: 10.1086/502584
12. García-Vázquez E., Fernández-Rufete A., Hernández-Torres A. et al. When is coagulase-negative Staphylococcus bacteraemia clinically significant? Scand J Infect Dis 2013;45(9):664–71. DOI: 10.3109/00365548.2013.797599
13. Strasheim W., Kock M., Dreyer A.W. et al. Molecular markers of resistance in coagulase-negative staphylococci implicated in catheter-related bloodstream infections. In: Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. Ed.: A. Méndez-Vilas. Microbiology Book Series. Vol. 2, no. 4. Badajoz: Formatex Research Center, 2013. Pp. 238–247.
14. Grassia G., Bagnarino J., Siciliano M. et al. Phenotypic and genotypic assays to evaluate coagulase-negative Staphylococci biofilm production in bloodstream infections. Microorganisms 2024;12(1):126. DOI: 10.3390/microorganisms12010126
15. Osaki S., Kikuchi K., Moritoki Y. et al. Distinguishing coagulase-negative Staphylococcus bacteremia from contamination using blood-culture positive bottle detection pattern and time to positivity. J Infect Chemother 2020;26(7):672–5. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.02.004
16. Hitzentbichler F., Simon M., Salzberger B. et al. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci other than *S. epidermidis* blood stream isolates at a tertiary care hospital. Infection 2017;45(2):179–86. DOI: 10.1007/s15010-016-0945-4
17. Zhao A., Sun J., Liu Y. Understanding bacterial biofilms: from definition to treatment strategies. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1137947. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1137947
18. Спирин М.В., Галстян Г.М., Дроков М.Ю. и др. Обеспечение центрального венозного доступа при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология 2019;64(4):396–411. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411
19. Spirin M.V., Galstyan G.M., Drokov M.Yu. et al. Provision of central venous access during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2019;64(4):396–411. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411
20. Kleinschmidt S., Huygens F., Faoagali J. et al. Staphylococcus epidermidis as a cause of bacteremia. Future Microbiol 2015;10(11):1859–79. DOI: 10.2217/fmb.15.98
21. Lisowska-Lysiak K., Lauterbach R., Międzybrodzki J. et al. Epidemiology and pathogenesis of Staphylococcus bloodstream infections in humans: a review. Pol J Microbiol 2021;70(1):13–23. DOI: 10.33073/pjm-2021-005
22. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007;52(1):11–8.
23. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2007;52(1):11–8.
24. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49(1):1–45. DOI: 10.1086/599376
25. Hebeisen U.P., Atkinson A., Marshall J., Buetti N. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? Antimicrob Resist Infect Control 2019;8:21. DOI: 10.1186/s13756-019-0474-x
26. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
27. Rosa R.G., Dos Santos R.P., Goldani L.Z. Mortality related to coagulase-negative staphylococcal bacteremia in febrile neutropenia: a cohort study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2014;25(1):e14–7. DOI: 10.1155/2014/702621

Вклад авторов

А.А. Новикова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение статьи;
А.В. Фёдорова, Л.Л. Сперанская: получение данных для анализа;
З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, М.В. Соловьев: предоставление материалов исследования;
Е.Н. Паровичникова: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.A. Novikova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
G.A. Klyasova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
A.V. Fedorova, L.L. Speranskaya: obtaining data for analysis;
Z.T. Fidarova, L.A. Kuzmina, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, M.V. Solovjev: providing research materials;
E.N. Parovichnikova: providing research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Новикова / A.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0001-5339-2675>
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>
А.В. Фёдорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
А.У. Магомедова / A.U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>
М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Результаты исследования получены на основании стандартного обследования больных, госпитализированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, согласно принятому протоколу диагностики.

Все пациенты подписали информированное согласие на обследование, проведение диагностических манипуляций и лечение.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The results of the study were obtained on the basis of a standard examination of patients hospitalized at the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russia, according to the accepted diagnostic protocol.

All patients gave written informed consent for examination, diagnostic procedures and treatment.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-118-124>

Жизнь, посвященная науке: к 150-летию профессора Николая Константиновича Горяева

Г.И. Нуруллина, Т.Н. Халфина, Л.Р. Шакирова, А.Т. Сарманова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бултерова, 49

Контакты: Гузель Ильшатовна Нуруллина nurguzel@yandex.ru

Николай Константинович Горяев (1875–1943) – талантливый терапевт и ученый, один из основоположников отечественной гематологии. Его работы посвящены исследованию заболеваний крови, в частности острых лимфобластных лейкозов, полицитемии, спленопатиям, микроанатомии и иннервации селезенки. Он создал камеру Горяева, предназначенную для подсчета форменных элементов крови с помощью специальной сетки. Кроме того, Н.К. Горяев заложил фундамент крупной клинической школы: среди его учеников были такие видные специалисты, как В.И. Катеров, Р.М. Ахрем-Ахремович, И.И. Цветков, П.С. Попцова, С.И. Шерман, К.А. Дрягин и многие другие. Профессора Н.К. Горяева выделяли благородство, трудолюбие, отзывчивость, порядочность. Его коллеги и ученики оставили о нем положительные воспоминания.

В статье уделено особое внимание личностным качествам Н.К. Горяева, благодаря которым он стал не только профессионалом своего дела, но и человеком, оставившим яркий след в сердцах людей.

Ключевые слова: Н.К. Горяев, гематология, В.И. Катеров, К.А. Дрягин, П.С. Попцова, И.И. Цветков

Для цитирования: Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Шакирова Л.Р., Сарманова А.Т. Жизнь, посвященная науке: к 150-летию профессора Николая Константиновича Горяева. Онкогематология 2025;20(4):118–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-118-124>

A life dedicated to science: on the 150th anniversary of professor Nikolay Konstantinovich Goryaev

G.I. Nurullina, T.N. Khalfina, L.R. Shakirova, A.T. Sarmanova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova Street, Kazan 420012, Russia

Contacts: Guzel Ilshatovna Nurullina nurguzel@yandex.ru

Nikolay Konstantinovich Goryaev (1875–1943) is recognized as an accomplished clinician and scientist who established fundamental principles in the field of hematology. His research focused on hematological disorders, in particular acute lymphoblastic leukemia, polycythemia, and splenopathies, as well as detailed investigations into the microanatomy and innervation of the spleen. He created the Goryaev chamber, a specialized device designed to facilitate the standardized counting of blood cells using a defined grid. Moreover, professor Goryaev founded a significant clinical school, mentoring numerous prominent specialists including V.I. Katerov, R.M. Akhrem-Akhremovich, I.I. Tsvetkov, P.S. Poptsova, S.I. Sherman, K.A. Dryagin, and others. Professor Goryaev was known for his attributes of integrity, diligence, empathy, and ethical conduct. He was consistently remembered with respect by his peers and former students.

This article will explore professor Goryaev's personal attributes, emphasizing their contribution to his professional achievements and his enduring influence within the medical community.

Keywords: N.K. Goryaev, hematology, V.I. Katerov, K.A. Dryagin, P.S. Poptsova, I.I. Tsvetkov

For citation: Nurullina G.I., Khalfina T.N., Shakirova L.R., Sarmanova A.T. A life dedicated to science: on the 150th anniversary of professor Nikolay Konstantinovich Goryaev. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):118–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-118-124>

В XIX в., когда в европейских странах активно развивалась научная гематология, а такие ученые, как И.Л. Шенлейн, Р. Вирхов и П. Эрлих, внесли фундаментальный вклад в изучение болезней крови,

теорию лейкозов, методы окраски и дифференцировки клеток крови, в России данная область знаний только начинала развиваться, значительно отставая от других отраслей медицины [1]. Несмотря на это,

отечественные исследователи, такие как В.П. Образцов с его унитарной концепцией кроветворения, А.А. Максимов, разработавший блестяще подтвержденную временем унитарную теорию о стволовой кроветворной клетке, и А.Н. Крюков, предложивший умеренно-унитарную концепцию с гемоцитобластом в качестве общей материнской клетки, внесли значительный вклад в разработку теории кроветворения [2, 3].

Становление отечественной гематологии в первой половине XX в. связано с именами выдающихся терапевтов, таких как А.Н. Крюков, его последователь И.А. Кассирский, М.П. Кончаловский и Х.Х. Владос (Москва); М.И. Аринкин, М.В. Яновский и Г.Ф. Ланг (Ленинград, ныне — Санкт-Петербург); В.П. Образцов, Д.Н. Яновский (Киев); М.Г. Курлов (Томск) и Н.К. Горяев (Казань).

Особенно важную роль в формировании гематологии как научного направления в клинической картине внутренних болезней сыграли А.Н. Крюков и М.И. Аринкин, чьи работы «Морфология крови» и «Атлас крови» (А.Н. Крюков), «Клиника болезней крови и кроветворных органов» и «Ретикуло-эндотелиальная система при заболеваниях крови и кроветворных органов» (М.И. Аринкин) стали основополагающими для советских гематологов. А.Н. Крюков впервые внедрил в практику биопсию костного мозга и применение кортизона при острых лейкозах, а также описал болезнь Шенлейна—Геноха как геморрагический васкулит. М.И. Аринкин предложил метод прижизненного исследования костного мозга — стерильную пункцию, а также пункцию лимфатических узлов, которые активно используются и в настоящее время [1, 3].

Оформление гематологии как самостоятельной научно-учебной дисциплины и врачебной специальности происходило во второй половине XX в. и неразрывно связано с созданием крупных гематологических школ А.Н. Крюкова — И.А. Кассирского (Москва) и М.И. Аринкина (Ленинград), которые продолжили развивать традиции, заложенные пионерами отечественной гематологии. Наряду с этими учеными значительный вклад в развитие гематологии внес Н.К. Горяев, работавший в Казанском университете. Его достижениями стали внедрение в практику общего анализа крови и усовершенствование метода подсчета форменных элементов крови с помощью специальной счетной камеры (камера Горяева), которая быстро вытеснила другие варианты метода и широко использовалась в клинической практике [1].

Николай Константинович Горяев родился 12 июня 1875 г. в Тюмени (Тобольская губерния) в семье горного техника, мещанина по сословию. Николай рос в атмосфере доброты и с ранних лет, глядя на пример отца, увлеченно и ответственно относившегося к своей работе, перенимал его добросовестность и честность [4].

По воле отца в 1894 г. Николай Горяев поступил в Петербургский горный институт, но уже через год, убедившись, что это не его призвание, перевелся на ме-

дицинский факультет Московского университета, а затем на медицинский факультет Казанского университета, который он окончил с отличием в 1902 г. [4]. В том же году профессор Н.И. Котовщиков принял молодого специалиста на должность сверхштатного ординатора при факультетской терапевтической клинике. Помимо занятий на кафедре, Н.К. Горяев с увлечением принялся за работу в гистологической лаборатории в должности внештатного лаборанта. В это время он с особым вдохновением начал изучение гематологической науки, которая только зарождалась и в которой было больше вопросов, чем ответов [5].

С 1904 по 1906 г., во время Русско-японской войны, Н.К. Горяев проходил службу лекарем в Омском военном госпитале, где получил возможность «наблюдать богатый материал и проводить при необходимости вскрытия» [4, 5].

В 1910 г. Н.К. Горяев с ошеломительным успехом защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы к вопросу о движении и иннервации селезенки» под руководством профессора Н.А. Миславского. Его друг К.М. Остров так отзывался о выступлении Н.К. Горяева: «Не могу не вспомнить того блестящего триумфа, которым ознаменовалось самое вступление Ваше в ряды университетских преподавателей — диспута по Вашей докторской диссертации, диспута, на котором официальные оппоненты — светила университетской науки... профессора Миславский, Казем-Бек, Орловский не сочли возможным оспаривать ни одного вывода Вашей работы...» [5].

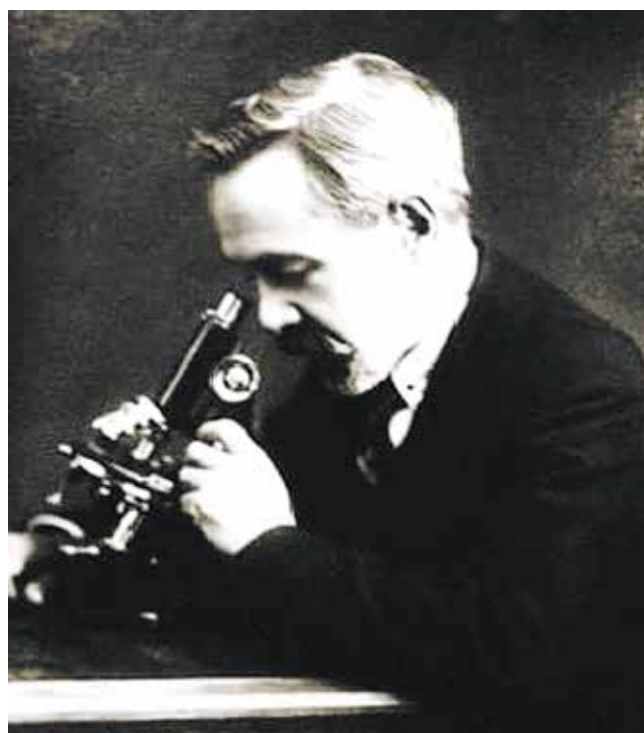


Рис. 1. Николай Константинович Горяев (1875–1943)
Fig. 1. Nikolay Konstantinovich Goryaev (1875–1943)

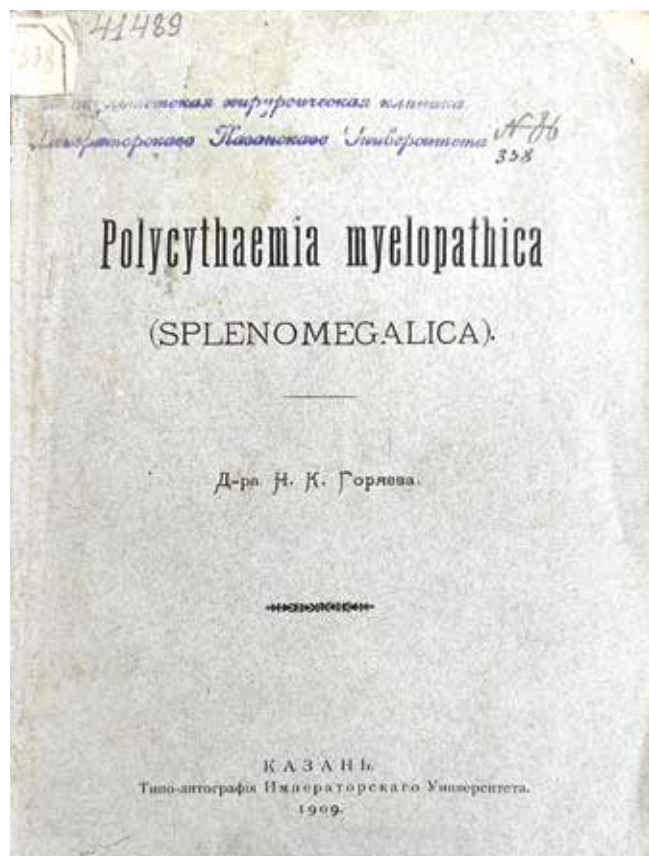


Рис. 2. Монография Н. К. Горяева *Polycythaemia myelopathica (splenomegalica)* [6]

Fig. 2. The monograph by N.K. Goryaev "Polycythaemia myelopathica (splenomegalica)" [6]

В 1911 г. Николай Константинович был направлен в командировку в Германию и Австрию (рис. 1). Он прослушал курс частной патологической анатомии Ашофа с курсом микроскопических демонстраций и микроскопической гистологии, лекции Шриdde на тему патологической анатомии крови и кроветворных органов, Бругша — по химическому и клиническому анализу крови, а также другие курсы знаменитых профессоров. В ходе 2-летней командировки Горяев приобрел научный и клинический опыт, а также познакомился с методами преподавания и подачей материала у профессоров Европы [4, 5].

В 1912 г. он стал приват-доцентом в Казанском университете по курсу клинической гематологии. В 1920 г. Николая Константиновича назначили на должность заведующего кафедрой госпитальной терапии [5].

Исследования и открытия Николая Константиновича Горяева оставили ощутимый след в российской науке. Профессиональный путь профессора Горяева начался с работы лаборантом факультета терапевтической клиники Казанского университета. В это время под руководством профессора А.Н. Казем-Бека Н.К. Горяев в 1909 г. опубликовал первую работу *Polycythaemia myelopathica (splenomegalica)* (рис. 2).

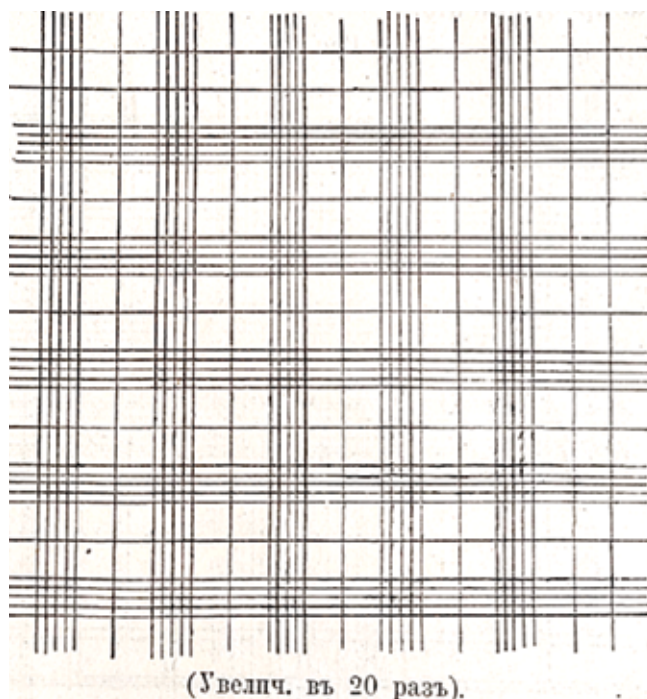


Рис. 3. Схематичное изображение камеры Горяева [7]

Fig. 3. Schematic representation of Goryaev chamber [7]

В ней Николай Константинович подробно описал клиническую картину болезни: «Чаще всего «цианоз» наиболее резко бывает выражен на лице (кончике носа, щеках, ушах), на периферических частях конечностей и на слизистой оболочке рта, зева, глаз...». В статье он уделил особое внимание патогенезу, изменениям показателей периферической крови и внутренних органов, плану диагностики и тактике лечения [6].

Н.К. Горяев усовершенствовал имеющиеся и создал собственную камеру для подсчета форменных элементов крови — камеру Горяева (рис. 3). Изобретение характеризовалось удобством и легкостью в использовании: к камере была добавлена сетка, состоящая из 225 больших квадратов, из них 25 были разделены на 16 малых, 100 — на прямоугольники, оставшиеся 100 квадратов были чистыми. В чистых квадратах предлагалось вести подсчет лейкоцитов. Результаты своего труда Н.К. Горяев представил в статье «К методике счисления белых кровяных телец», опубликованной в Харьковском медицинском журнале в 1910 г. [7]. Методика была принята гематологическим сообществом того времени, вошла в широкую клиническую практику и применяется по сей день [8, 9].

Молодого исследователя Н.К. Горяева неизменно интересовали физиологическая роль селезенки в процессе кроветворения и ее участие в работе сердечно-сосудистой системы. В своем первом исследовании Горяев изучил иннервацию селезенки, влияние на нее нервной системы, а также воздействие на орган некоторых ядовитых веществ и состояния асфиксии. Для его докторской диссертации «Материалы к вопросу

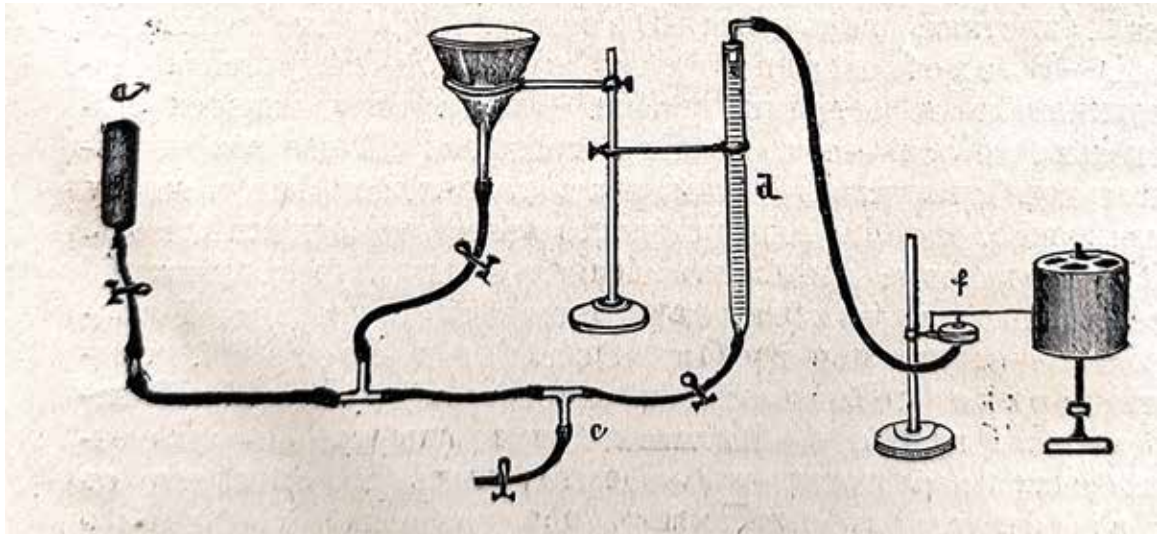


Рис. 4. Прибор Н.К. Горяева для экспериментального исследования иннервации селезенки [10]
Fig. 4. N.K. Goryaev's device for experimental study of spleen innervation [10]

о движениях и иннервации селезенки. Экспериментальное исследование» был создан прибор, в который помещались селезенка с брыжейкой и резиновый сосуд, наполненный водой, объем которого менялся в зависимости от размеров органа (рис. 4). В ходе опытов Горяев сделал следующие выводы: «К селезенке идут не только двигательные, но и тормозные волокна... Изолированная от влияния центральной нервной системы селезенка реагирует активным сокращением на быстрое и значительное повышение кровяного давления; на понижение кровяного давления селезенка в известных случаях, по-видимому, реагирует расслаблением мышц» [10].

К исследованиям селезенки Н.К. Горяев возвращался неоднократно. В 1929–1931 гг. опубликованы работы «К вопросу о роли селезенки в портальном кровообращении»; «К микроанатомии селезенки» (при участии знаменитых ученых А.Ф. Самойлова и И.П. Васильева); «К вопросу о происхождении волн Траубе–Геринга», а также «Селезенка – сократительный резервуар крови», где освещалась важная связь селезенки с клинической картиной желудочно-кишечных кровотечений. Завершающими в изучении селезенки стали работы «О показаниях к спленэктомии» (1934) и «Клиника спленомегалии» (1939) [5].

Интерес представляет публикация «К вопросу о лейкоанемии» 1913 г., где Николай Константинович Горяев поднял вопрос о целесообразности выделения лейкоанемии как отдельной формы заболевания (рис. 5, 6) [7]. О природе преобладающих клеток (как известно в настоящее время – лейкоэмических бластных клеток) Н.К. Горяев заключил, что они имеют лимфоцитарный генез. При этом у пациента диагностируется анемия: «Считаю нужным принять в нашем случае сильное ограничение образования гранулоцитов и остановку, замедление развития красных кровяных

телец» [5]. Николай Константинович предполагал возможным, что патологические процессы, происходящие в жизни красных и белых кровяных телец, а именно анемия и лейкоемия, были частью одного процесса: «При таком понимании болезненного процесса название лейкоанемия для него может быть признано довольно удачным» [11].

В 1939 г. профессор Н.К. Горяев совместно с доктором В.Я. Царевой представили к публикации сочинение «К вопросу об атипических формах белых кровяных телец». В нем они подробно рассмотрели морфологические особенности лейкоцитов, главным образом нейтрофилов [12].

Николай Константинович Горяев продолжал внедрять новаторские идеи в медицине. В 1940 г. он опубликовал материал «К патогенезу врожденной гемолитической желтухи», где затронул вопросы микросфероцитоза при врожденной желтухе и изучил различные взгляды на патогенез данного состояния известных всему миру ученых: Негели, Шоффара, Эппингера, Томпсона, Мейленграхта и др. Подходя к теме не только с научной, но и с философской стороны, профессор замечал: «Как видно... мы далеки еще от точных, достаточно фактически обоснованных знаний в интересовавшей нас области. Слишком определенное и убежденное мнение, высказанное крупнейшим авторитетом, могло подчинять себе и тормозить изучение вопроса. Если мы отрешимся от конституционального атипического эритропоэза, как основы рождения гемолитической желтухи, то нам не будут казаться парадоксальными блестящие во многих случаях результаты спленэктомии» [13].

Николай Константинович занимался не только вопросами гематологии. Одна из его интересных работ посвящена лечению туберкулеза с помощью кумыса: «Значение лейкоцитарной картины в клинике



Рис. 5. Монография Н.К. Горяева «К вопросу о лейкоанемии» [11]

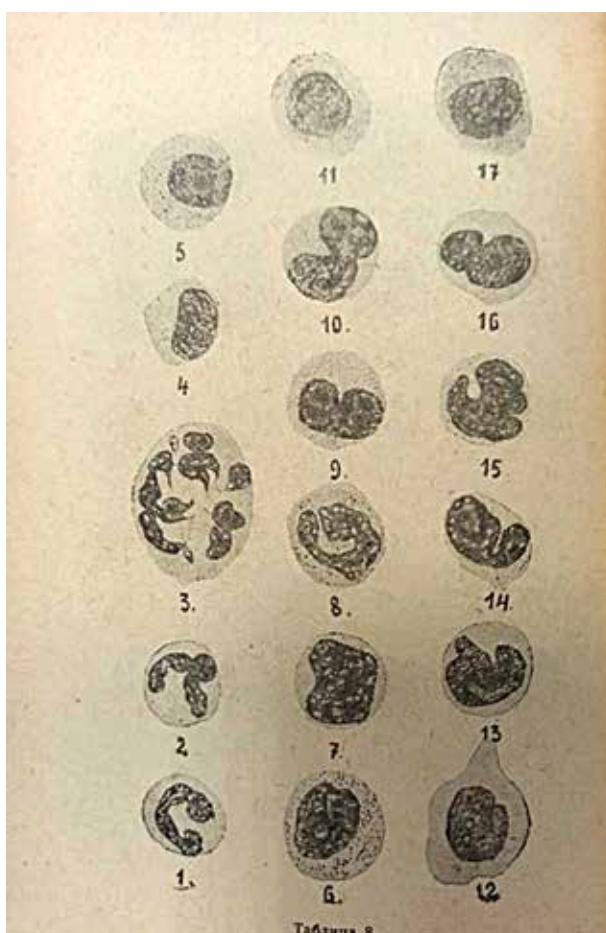
Fig. 5. The monograph by N.K. Goryaev "On the issue of leukoanemia" [11]

легочного туберкулеза по наблюдениям на кумысе. К вопросу о сущности действия кумыса» (рис. 6). В ней профессор анализировал эффективность кумысолечения больных туберкулезом, основываясь на подсчете форменных элементов крови [14].

В 1934 г. в Казанском медицинском журнале ученый опубликовал статью «К симптоматологии стеноза выхода аорты (преартериального стеноза аорты)». Годом позже в том же журнале вышла его статья «Случай сложного врожденного порока сердца, осложненного артериитом легочной артерии и ее разрывом» с описанием интересного клинического наблюдения [15].

Кроме этого, Горяев активно занимался изучением состояний, сопровождающихся субфебрильной лихорадкой. В 1936 г. в работе «Затяжные субфебрильные температуры. К клинической картине и распознаванию их» профессор рассматривал диагностическое значение затяжной субфебрильной температуры, которая и в наше время обращает на себя внимание врачей любой специальности [5].

За время активной врачебной и научной деятельности Н.К. Горяев как преподаватель взрастил множество известных врачей прошлого столетия. Под его чутким руководством начинали свой путь такие



талантливые ученики, как И.И. Цветков, К.А. Дрягин, В.И. Катеров, Р.М. Ахрем-Ахремович, Ш.И. Ратнер, П.С. Попцова, Л.И. Коробков и многие другие [4].

Стремясь к систематизации знаний в области гематологии, Н.К. Горяев в 1915 г. приступил к созданию гематологического атласа, представлявшего собой уникальное собрание морфологических характеристик клеток крови. Результаты этого труда, заверщенного в 1930 г., получили одобрение видных представителей ленинградской терапевтической школы — профессоров Г.Ф. Ланга и М.В. Черноуцкого, которые ходатайствовали об их публикации, что свидетельствует о признании значимости работы Горяева для развития отечественной гематологии. К сожалению, сложная историческая обстановка, сложившаяся в период между Первой и Второй мировыми войнами, не позволила реализовать этот проект, и гематологический атлас Н.К. Горяева так и не был издан. Тем не менее сам факт признания работы Горяева ведущими представителями ленинградской школы гематологов подчеркивает его вклад в развитие методов клинического исследования крови, которые стали неотъемлемой частью диагностического процесса независимо от географической локализации научных центров.

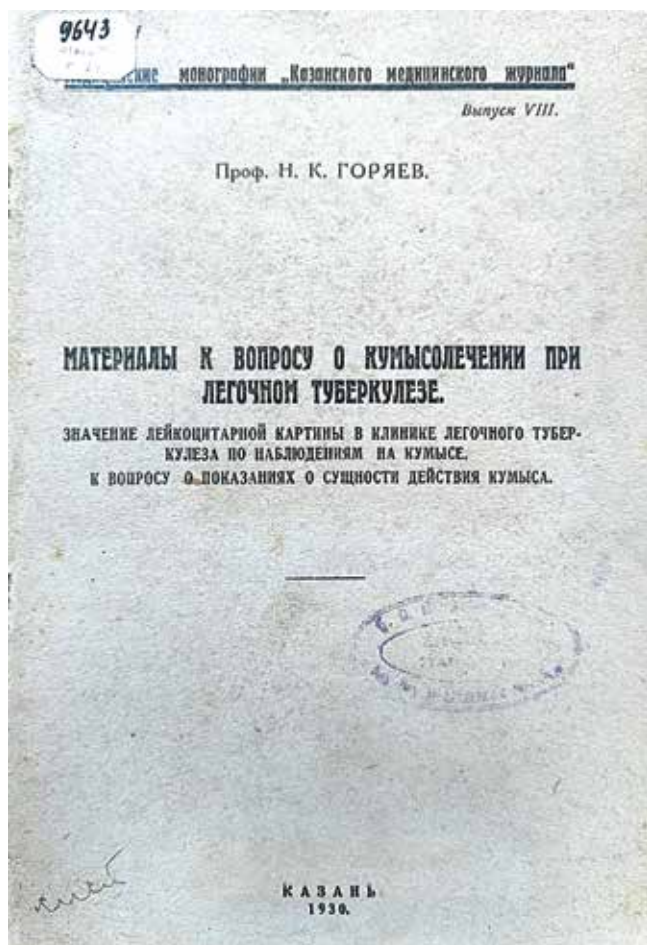


Рис. 6. Монография Н.К. Горяева «Материалы к вопросу о кумысолечении при легочном туберкулезе. Значение лейкоцитарной картины в клинике легочного туберкулеза по наблюдениям на кумысе. К вопросу о сущности действия кумыса» [14]

Fig. 6. The monograph by N.K. Goryaev "Materials on the issue of kumis treatment for pulmonary tuberculosis. The significance of the leukocyte picture in the clinical picture of pulmonary tuberculosis based on observations with kumis. On the question of the nature of kumis's action" [14]

Говоря о личных качествах профессора, стоит отметить, что он при всей своей эрудиции не боялся признаваться, что тот или иной вопрос мог не являться для него достаточно знакомым, и в целом был довольно самокритичен [5, 16].

Научную и клиническую работу Николай Константинович не прекращал и в годы Великой Отечественной войны. Вдвоем с ассистентом В.Н. Смирновым они обеспечивали непрерывный учебный процесс на кафедре, а также лечебную работу [5].

Одновременно Н.К. Горяев проводил исследования по вопросам изменения картины крови при осложненных ранениях. Он работал без отдыха с утра до поздней ночи. К этому периоду относятся 4 его работы: «О показании к спленэктомии», «К вопросу о клиническом применении торотраста с целью гепатолиенографии», «К патогенезу врожденной гемолитической желтухи», «Затяжные субфебрильные температуры и распознавание их» [4].

Утром 9 июля 1943 г. у Н.К. Горяева произошло кровоизлияние в мозг, и через 30 часов, не приходя в сознание, он скончался в возрасте 68 лет. Был диагностирован геморрагический инсульт. Смерть застала Николая Константиновича, когда он был полон творческих сил и энергии. Он выступал на первом пленарном заседании только что прошедшего съезда врачей с обширным докладом о роли изучения лейкоцитарной картины при септических состояниях при ранениях и в качестве председателя терапевтической секции принимал самое активное участие в ее работе. В промежутках между заседаниями он консультировал больных в госпиталях, принимал зачеты у студентов [4, 5].

Таков жизненный и научный путь Николая Константиновича Горяева. Великолепный врач и ученый, учитель и наставник, обладающий острым умом и добрым сердцем, он заложил основы, благодаря которым до сих пор процветает отечественная медицина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бородулин В.И., Банзелюк Е.Н., Пашков К.А., Тополянский А.В. О становлении советской гематологии как самостоятельной научной клинической дисциплины и врачебной профессии. Терапевтический архив 2023;95(7):597–601. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202283
2. Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Максимов и развитие учения о кроветворении (к 150-летию со дня рождения). Клиническая медицина 2024;102(4):375–8. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-4-375-378
3. Кнопов М.Ш. Академик А.Н. Крюков — один из основоположников отечественной гематологии (к 145-летию со дня рождения). Клиническая медицина 2023;101(9–10):513–6. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-513-516
4. Абдуганиева Д.И., Ахмеров С.Ф., Визель А.А., Галевич А.С. Казанская терапевтическая школа: от истоков к будущему. Казань: Медицина, 2014. С. 108–110.
5. Abduganieva D.I., Akhmerov S.F., Vigel A.A., Galyavich A.S. Kazan therapeutic school: from origins to the future. Kazan: Meditsina, 2014. Pp. 108–110. (In Russ.).

5. Абдулганиева Д.И., Бодрягина Е.С., Бомбина Л.К. и др. Профессор Николай Константинович Горяев. Казань: Медицина, 2015.
Abdulganieva D.I., Bodryagina E.S., Bombina L.K. et al. Professor Nikolai Konstantinovich Goryaev. Kazan: Meditsina, 2015. (In Russ.).
6. Горяев Н.К. *Polycythaemia myelophathica (splenomegalica)*. Казань, 1909.
Goryaev N.K. *Polycythaemia myelophathica (splenomegalica)*. Kazan, 1909. (In Russ.).
7. Горяев Н.К. К методике счисления белых кровяных телец. Харьков, 1910.
Goryaev N.K. On the method of white blood cells counting. Kharkov, 1910. (In Russ.).
8. Аринкин М.И. Гематологический атлас: периферическая кровь, пунктаты грудины и лимфатических узлов при заболеваниях крови и кроветворных органов. М.: Медгиз, 1949.
Arinkin M.I. Hematological atlas: peripheral blood, sternum and lymph node aspirates in diseases of the blood and hematopoietic organs. Moscow: Medgiz, 1949. (In Russ.).
9. Богданов А.Н., Тынченко Р.В., Зайцева Т.С. и др. Гематологический атлас. СПб.: Военно-медицинская академия, 2011.
Bogdanov A.N., Tynenko R.V., Zaitseva T.S. et al. Hematological atlas. Saint Petersburg: Voenno-Meditsinskaya Akademiya, 2011. (In Russ.).
10. Горяев Н.К. Материалы к вопросу о движениях и иннервации селезенки. Экспериментальное исследование: дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1910.
Goryaev N.K. Materials on the issue of movements and innervation of the spleen. Experimental study: diss. ... Dr. Sci. Med. Kazan, 1910. (In Russ.).
11. Горяев Н.К. К вопросу о лейкоанемии. Казань, 1913. Goryaev N.K. On the issue of leukoanemiae. Kazan, 1913. (In Russ.).
12. Горяев Н.К., Царева В.Я. К вопросу об атипических формах белых кровяных телец. Казань, 1939.
Goryaev N.K., Tsareva V.Ya. On the issue of atypical forms of white blood cells. Kazan, 1939. (In Russ.).
13. Горяев Н.К. К патогенезу врожденной гемолитической желтухи. Казань, 1940.
Goryaev N.K. On the pathogenesis of congenital hemolytic jaundice. Kazan, 1940. (In Russ.).
14. Горяев Н.К. Материалы к вопросу о кумысолечении при легочном туберкулезе. Значение лейкоцитарной картины в клинике легочного туберкулеза по наблюдениям на кумысе. К вопросу о сущности действия кумыса. Казань, 1930.
Goryaev N.K. Materials on the issue of kumis treatment for pulmonary tuberculosis. The significance of the leukocyte picture in the clinical picture of pulmonary tuberculosis based on observations with kumis. On the question of the nature of kumis's action. Kazan, 1930. (In Russ.).
15. Горяев Н.К. Случай сложного врожденного порока сердца, осложненный артериитом легочной артерии и ее разрывом. Казань, 1935.
Goryaev N.K. A case of complex congenital heart disease complicated by pulmonary arteritis and rupture. Kazan, 1935. (In Russ.).
16. Протокол заседания совета КГМИ от 23.12.1939. Диссертация П.С. Попцовой «Лейкоцитарная картина крови при брюшном тифе». Национальный архив Республики Татарстан. Ф. Р6446. Оп. 4. Д. 85.
Minutes of the meeting of the KSMI council, December 23, 1939. Dissertation by P.S. Poptsova "Leukocyte Blood Picture in Typhoid Fever". National Archives of the Republic of Tatarstan. F. P6446. S. 4. I. 85. (In Russ.).