

ONCOHEMATOLOGY

*Популяционное исследование
впервые диагностированной
множественной миеломы в Москве*

*Аутологичная трансплантация
гемопозитических стволовых клеток
у ВИЧ-инфицированных пациентов
с лимфопролиферативными
заболеваниями*

*Rh-негативные
миелопролиферативные
новообразования у беременных
женщин: терапия и профилактика
осложнений*

*BRAF- и MEK-ингибиторы в лечении
гистиоцитоза из клеток
Лангерганса*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 2026
Том 21 /
Volume 21

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 Т.Н. Помилуйко

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

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

Руководитель отдела продаж
Н.В. Мальшева
n.malysheva@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.

3^{ТОМ 21}
'26

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2026.
Том 21. № 3. 1–160.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026
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 парапротеинемических 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)

Румянцева Юлия 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 (EBMT), 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)



<https://rusaohem.ru/>

АССОЦИАЦИЯ ГЕМАТОЛОГОВ

В 1990 году было образовано «Общество гематологов Московской области», позже переименованное в «Ассоциацию Гематологов Московской области».

За шесть лет активной работы Ассоциацией гематологов Московской области проведено более сорока научных конференций, круглых столов и вебинаров.

В результате общих усилий данная ассоциация представляет собой совокупность врачей-гематологов из четырнадцати городов Московской области (г. Подольска, г. Королёва, г. Коломны, г. Реутова, г. Ногинска, г. Люберец, г. Раменского, г. Клина, г. Домодедова, г. Воскресенска, г. Дубны, г. Ступина, г. Долгопрудного, г. Орехово-Зуева), а также гематологов ГБУЗ МО МОНИКИ, которые объединены общими целями, задачами, научными и профессиональными интересами в сфере гематологии.



«Ассоциация гематологов Московской области» имеет свои фундаментальные цели и задачи, основными из которых являются:

- ✓ повышение квалификации врачей;
- ✓ развитие системы непрерывного профессионального образования медицинских кадров и совершенствование врачебной практики;
- ✓ создание условий для наиболее эффективной реализации творческого потенциала членов Ассоциации в интересах развития теории и практики медицины;
- ✓ осуществление профессиональных и научных связей со специалистами и обществами других медицинских специальностей, развитие международных научных связей;
- ✓ содействие научным исследованиям в сфере гематологии;
- ✓ полное информационное и медицинское обеспечение пациентов;
- ✓ развитие перспективных направлений в области гематологии, продвижение передовых методов.

Благодаря централизованной и слаженной работе специалистов-гематологов Московской области Ассоциация успешно выполняет все свои задачи и достигает поставленных целей.

Мы считаем своим долгом объединить усилия и координацию действий гематологических служб региона, способствовать совершенствованию гематологической помощи на территории Московской области, стимулировать реализацию и защиту интересов службы. Развивается активное сотрудничество с коллегами из других регионов Российской Федерации.

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

3 Vol. 21
'26

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 T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Project Manager N.V. Malysheva
n.malysheva@abvpress.ru

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

*Information Technologies, and Mass
Media (PII No. ФC77-36928
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. 2026. Volume 21.
No. 3. 1–160.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2026
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)

Gritsova, 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

- Б.А. Бакиров, Г.П. Димов, А.А. Шутылев, Ю.П. Мартынова, А.В. Новицкий, С.В. Волошин, Т.Н. Бабаева, Н.Р. Соловкова, О.Е. Очирова, О.Е. Данилова, В.И. Бахтина, Н.Г. Ипатова, А.А. Кучин, М.А. Кунст, Е.А. Борисенкова, С.В. Самарина, О.А. Лешина, С.А. Волкова, Н.Ю. Жажело, Н.Б. Бульева, К.П. Новоселов, А.Д. Кулагин*
Реальная клиническая практика ведения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в России: результаты многоцентрового ретроспективного исследования RADAR-PNH12
Е.Н. Мисюрина, Е.Н. Зотина, Н.Г. Чернова, Г.А. Дудина, Т.Н. Толстых, Н.А. Бодунова, Н.В. Опарина, А.В. Мисюрин, А.А. Солодовник, А.С. Мкртчян, Е.А. Барях, А.Б. Макешова, Д.С. Марьин, В.Н. Якимец, Д.С. Поляков, Р.Ш. Бадаев, О.А. Рукавицын, П.А. Зейналова, С.В. Семочкин, Е.А. Мамаева, Д.Ю. Шибанова, К.Д. Капланов, И.С. Власов, Т.А. Семина, С.М. Гаджиева
Популяционное исследование впервые диагностированной множественной миеломы в Москве: данные Московского городского канцер-регистра (2022–2025)23
М.И. Ахмедов, П.А. Зейналова, М.А. Вернюк, А.А. Тарасенкова, С.В. Семочкин, Л.С. Хайруллина, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, В.В. Лунин, М.М. Давыдов, А.А. Феденко, А.Д. Каприн
Субоптимальные результаты химиотерапевтических протоколов 1-й линии терапии распространенных стадий классической лимфомы Ходжкина38
К.С. Цвирко, Н.Ю. Цветков, Е.В. Морозова
Луспатерцент в терапии пациентов с миелодиспластическими новообразованиями низкого риска49
Т.Т. Валиев, Ю.Ю. Клишина, Т.С. Бельшева, П.А. Зейналова, О.А. Милованова
BRAF- и MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей и взрослых: молекулярные основы, клинический опыт и нерешенные вопросы58

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьева*
Предикторы эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой74
М.Б. Биджиева, В.Н. Немыкин, Е.А. Матвеева, Ю.Р. Темлякова, Г.А. Дудина, М.С. Литвиненко, А.П. Фаенко, К.О. Далкес
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями87

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- К.Т. Погосян, А.Л. Меликян, С.Э. Старченко, Е.А. Гилязитдинова, И.Н. Суборцева, Е.С. Полушкина, А.О. Толмачева, Е.И. Пустовая, С.М. Куликов*
Беременность у пациенток с Rh-негативными миелолипролиферативными новообразованиями: терапия и профилактика осложнений93

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- И.В. Гальцева, Ю.А. Цой, Ю.О. Давыдова, А.Е. Грачев, А.Б. Винникова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова*
Иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата макроглобулинемии Вальденстрема102
Е.Е. Тимечко, А.М. Якимов, А.В. Тюменцева, М.А. Столяр, А.С. Горбенко, И.А. Ольховский
Дифференциально экспрессируемые гены в CD34⁺-клетках при Rh-негативных миелолипролиферативных новообразованиях: биоинформационный метаанализ результатов 3 независимых исследований113
О.Ю. Виноградова, А.Л. Неверова, А.Р. Векуа, Ю.Н. Кобзев, С.Г. Малахо, М.В. Черников, М.М. Панкрашкина, В.В. Птушкин
Генетический ландшафт пациентов при диагностике хронического миелолейкоза в хронической фазе — ассоциация с эффективностью таргетной терапии127

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ В ГЕМАТОЛОГИИ

- У.Л. Джуглакян, А.А. Кравцова, Т.Ц. Гармаева, Н.В. Бойко, А.А. Коробкова, Е.Н. Паровичникова*
Разработка программы профессиональной переподготовки по специальности «гематология» в целях повышения качества медицинской помощи146

НЕКРОЛОГ159

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ160

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

B.A. Bakirov, G.P. Dimov, A.A. Shutylev, Yu. P. Martynova, A.V. Novitskiy, S.V. Voloshin, T.N. Babaeva, N.R. Solovkova, O.E. Ochirova, O.E. Danilova, V.I. Bakhtina, N.G. Ipatova, A.A. Kuchin, M.A. Kunst, E.A. Borisenkova, S.V. Samarina, O.A. Leshina, S.A. Volkova, N.Yu. Zhazhelo, N.B. Bulieva, K.P. Novoselov, A.D. Kulagin

Real-world management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia:

outcomes of the multicenter retrospective RADAR-PNH study 12

E.N. Misyurina, E.N. Zotina, N.G. Chernova, G.A. Dudina, T.N. Tolstykh, N.A. Bodunova, N.V. Oparina, A.V. Misyurin, A.A. Solodovnik, A.S. Mkrtchyan, E.A. Baryakh, A.B. Makeshova, D.S. Maryin, V.N. Yakimets, D.S. Polyakov, R.Sh. Badaev, O.A. Rukavitsyn, P.A. Zeynalova, S.V. Semochkin, E.A. Mamaeva, D.Yu. Shibanova, K.D. Kaplanov, I.S. Vlasov, T.A. Semina, S.M. Gadzhieva

Population-based study of newly diagnosed multiple myeloma in Moscow: data from the Moscow

City Cancer Registry (2022–2025) 23

M.I. Akhmedov, P.A. Zeynalova, M.A. Vernyuk, A.A. Tarasenkova, S.V. Semochkin, L.S. Khayrullina, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, V.V. Lunin, M.M. Davydov, A.A. Fedenko, A.D. Kaprin

Suboptimal outcomes of first-line chemotherapeutic regimens for advanced stages

of classical Hodgkin lymphoma 38

K.S. Tsvirko, N.Yu. Tsvetkov, E.V. Morozova

Luspatercept in the treatment of patients with lower-risk myelodysplastic neoplasms 49

T.T. Valiev, Yu. Yu. Klishina, T.S. Belysheva, P.A. Zeynalova, O.A. Milovanova

BRAF- and MEK-inhibitors in the treatment of Langerhans cell histiocytosis in children

and adults: molecular basis, clinical experience and unresolved issues 58

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

M.V. Solovev, L.P. Mendeleva, M.V. Soloveva

Predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation efficacy in patients with multiple myeloma 74

M.B. Bidzhieva, V.N. Nemykin, E.A. Matveeva, Yu.R. Temlyakova, G.A. Dudina, M.S. Litvinenko, A.P. Faenko, K.O. Dalkes

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV and lymphoproliferative disorders 87

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHOICE

K.T. Poghosyan, A.L. Melikyan, S.E. Starchenko, E.A. Gilyazitdinova, I.N. Subortseva, E.S. Polushkina, A.O. Tolmacheva, E.I. Pustovaya, S.M. Kulikov

Pregnancy in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms: therapy and prevention of complications 93

CURRENT BASIC RESEARCH IN HEMATOLOGY AND PRACTICAL MEDICINE

I.V. Galtseva, Yu.A. Tsoy, Yu.O. Davydova, A.E. Grachev, A.B. Vinnikova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

Immunophenotypic features of the tumor substrate of Waldenström's macroglobulinemia 102

E.E. Timechko, A.M. Yakimov, A.V. Tyumentseva, M.A. Stolyar, A.S. Gorbenko, I.A. Olkhovskiy

Differentially expressed genes in CD34⁺ cells in Ph-negative myeloproliferative neoplasms:

bioinformatics meta-analysis of three independent studies 113

O.Yu. Vinogradova, A.L. Neverova, A.R. Vekua, Yu.N. Kobzev, S.G. Malakho, M.V. Chernikov, M.M. Pankrashkina, V.V. Ptushkin

Genetic landscape of patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia in the chronic phase:

association with targeted therapy efficacy 127

EDUCATIONAL PROGRAMS IN HEMATOLOGY

H.L. Julhakyan, A.A. Kravtsova, T.Ts. Garmaeva, N.V. Boyko, A.A. Korobkova, E.N. Parovichnikova

Model development for an additional professional retraining program in hematology

in order to improve the quality of medical care 146

NECROLOGUE 159

INFORMATION FOR AUTHORS 160

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-12-22>

CC BY 4.0

Реальная клиническая практика ведения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в России: результаты многоцентрового ретроспективного исследования RADAR-PNH

Б.А. Бакиров¹, Г.П. Димов², А.А. Шутылев³, Ю.П. Мартынова⁴, А.В. Новицкий⁵, С.В. Волошин⁶, Т.Н. Бабаева⁷, Н.Р. Соловкова⁸, О.Е. Очирова⁹, О.Е. Данилова¹⁰, В.И. Бахтина¹¹, Н.Г. Ипатова¹², А.А. Кучин¹³, М.А. Кунст¹⁴, Е.А. Борисенкова¹⁵, С.В. Самарина¹⁶, О.А. Лешина¹⁷, С.А. Волкова¹⁸, Н.Ю. Жажело¹⁹, Н.Б. Булиева²⁰, К.П. Новоселов²¹, А.Д. Кулагин²²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ГБУЗ Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск»; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 16;

³ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85;

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁵СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4;

⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 2, лит. А;

⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

⁸ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»; Россия, 664049 Иркутск, мкр. Юбилейный, 100;

⁹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия; Россия, 670031 Улан-Удэ, ул. Павлова, 12;

¹⁰ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

¹¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А;

¹²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики»; Россия, 426039 Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 57;

¹³ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185002 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3;

¹⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420064 Казань, Оренбургский тракт, 138;

¹⁵ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»; Россия, 248007 Калуга, ул. Вишневого, 1;

¹⁶ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

¹⁷ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1»; Россия, 400081 Волгоград, ул. Ангарская, 13;

¹⁸ООО «МЕДИС»; Россия, 603137 Нижний Новгород, ул. Тропинина, 4а;

¹⁹ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»; Россия, 167904 Сыктывкар, пгт Краснозатонский, Нювчимское шоссе, 46;

²⁰ООО «Клиника Балтикмед»; Россия, 236022 Калининград, ул. Красная, 63а;

²¹ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»; Россия, 173000 Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14;

²²НИИ 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. Рентгена, 12

Контакты: Михаил Александрович Кунст kunstma@mail.ru

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, тромбозами и недостаточностью костного мозга. Внедрение анти-С5-терапии (экулизумаб, равулизумаб) значительно улучшило прогноз пациентов, однако в реальной клинической практике сохраняются субоптимальный гематологический ответ, прорывной гемолиз и недостаточный мониторинг заболевания. Данные о реальной практике ведения пациентов с ПНГ в России ограничены, что обосновывает проведение настоящего исследования.

Цель исследования – оценить клинико-демографические характеристики, частоту и качество гематологического ответа, частоту мониторинга лабораторных показателей и особенности течения ПНГ у пациентов, получающих и не получающих ингибиторы комплемента C5 (анти-C5-терапию), в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование (RADAR-PNH), в которое включены 145 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ПНГ. Основной анализ касался оценки гематологического ответа и частоты мониторинга ключевых параметров заболевания в течение 12 мес после начала анти-C5-терапии ($n = 128$).

Результаты. Оптимальный гематологический ответ на анти-C5-терапию достигнут у 75 (58,6 %) пациентов, в том числе полный ответ – у 31 (24,2 %), хороший ответ – у 44 (34,4 %). Субоптимальный ответ сохранялся у 53 (41,4 %) пациентов, включая 21 (16,4 %) с малым ответом. Только 32 (25 %) пациента, получавшие анти-C5-терапию, подвергались регулярному полному лабораторному мониторингу. За весь период наблюдения число пациентов с гемотрансфузиями составило 43 (33,9 %). Прорывной внутрисосудистый гемолиз зарегистрирован у 30 (23,4 %) пациентов. В период терапии ингибиторами C5 тромбозы развились у 5 (3,9 %) пациентов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значительной доле пациентов с субоптимальным гематологическим ответом, недостаточном мониторинге лабораторных параметров и сохраняющемся риске прорывного гемолиза и тромбозов даже на фоне таргетной терапии. Результаты исследования могут стать основой системных изменений в диагностике, наблюдении и терапии ПНГ, ориентированных на повышение качества жизни и прогноза у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анти-C5-терапия, экулизумаб, равулизумаб, прорывной гемолиз, трансфузионная зависимость, ретроспективное исследование, RADAR-PNH, реальная клиническая практика

Для цитирования: Бакиров Б.А., Димов Г.П., Шутылев А.А. и др. Реальная клиническая практика ведения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в России: результаты многоцентрового ретроспективного исследования RADAR-PNH. Онкогематология 2026;21(3):12–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-12-22>

Real-world management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia: outcomes of the multicenter retrospective RADAR-PNH study

B.A. Bakirov¹, G.P. Dimov², A.A. Shutylev³, Yu.P. Martynova⁴, A.V. Novitskiy⁵, S.V. Voloshin⁶, T.N. Babaeva⁷, N.R. Solovkova⁸, O.E. Ochirova⁹, O.E. Danilova¹⁰, V.I. Bakhtina¹¹, N.G. Ipatova¹², A.A. Kuchin¹³, M.A. Kunst¹⁴, E.A. Borisenkova¹⁵, S.V. Samarina¹⁶, O.A. Leshina¹⁷, S.A. Volkova¹⁸, N.Yu. Zhazhelo¹⁹, N.B. Bulieva²⁰, K.P. Novoselov²¹, A.D. Kulagin²²

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

²Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 1, holder of the “Order of the Red Banner of Labor”; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

³Perm Regional Clinical Hospital, holder of the “Order of the Badge of Honor”; 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia;

⁴Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁵City Hospital No. 15; 4 Avangardnaya St., Saint Petersburg 198205, Russia;

⁶Leningrad Regional Clinical Hospital; lit. A, build. 2, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

⁷Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

⁸Irkutsk Regional Clinical Hospital, holder of the “Order of the Badge of Honor”; 100 Yubileyny, Irkutsk 664049, Russia;

⁹Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 12 Pavlova St., Ulan-Ude 670031, Russia;

¹⁰Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

¹¹Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹²First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Udmurtia; 57 Voitsinskoye Shosse St., Izhevsk 426039, Russia;

¹³Republican Hospital named after V.A. Baranov; 3 Pirogova St., Petrozavodsk 185002, Russia;

¹⁴Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgsky Trakt, Kazan 420064, Russia;

¹⁵Kaluga Regional Clinical Hospital; 1 Vishnevskogo St., Kaluga 248007, Russia;

¹⁶Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

¹⁷Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; 13 Angarskaya St., Volgograd 400081, Russia;

¹⁸MEDIS; 4A Tropinina St., Nizhny Novgorod 603137, Russia;

¹⁹Komi Republican Oncological Dispensary; 46 Nyuvchinskoye Shosse, Krasnozatonsky, Syktyvkar 167904, Russia;

²⁰Balticmed Clinic; 63a Krasnaya St., Kaliningrad 236022, Russia;

²¹Novgorod Regional Clinical Hospital; 14 Pavla Levitta St., Veliky Novgorod 173000, Russia;

²²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Mikhail Aleksandrovich Kunst lili.r@mail.ru

Background. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, life-threatening disease characterized by intravascular hemolysis, thrombosis, and bone marrow failure. The introduction of anti-C5 therapy (eculizumab, ravulizumab) has

significantly improved patient outcomes; however, suboptimal hematological response, breakthrough hemolysis, and inadequate disease monitoring persist in real-world clinical practice. Data on the real-world management of PNH patients in the Russian Federation are limited, justifying the need for the present study.

Aim. To evaluate the clinical and demographic characteristics, the rate and quality of hematological response, the frequency of laboratory monitoring, and the disease course features in PNH patients receiving or not receiving complement C5 inhibitors (anti-C5 therapy) in real-world clinical practice in the Russian Federation.

Materials and methods. A retrospective, non-interventional study (RADAR-PNH) was conducted and included 145 adult patients with a confirmed diagnosis of PNH. The primary analysis assessed hematological response and the frequency of key disease parameters monitoring during the 12 months following anti-C5 therapy initiation ($n = 128$).

Results. An optimal hematological response to anti-C5 therapy was achieved in 75 (58.6 %) of patients, including a complete response in 31 (24.2 %) and a good response in 44 (34.4 %). A suboptimal response persisted in 53 (41.4 %) of patients, including a minor response in 21 (16.4 %). Only 32 (25 %) of patients on anti-C5 therapy underwent complete regular laboratory monitoring. During the entire observation period, 43 (33.9 %) patients required red blood cell transfusions. Breakthrough intravascular hemolysis was reported in 30 (23.4 %) of patients. Five (3.9 %) patients developed thrombosis while receiving C5 inhibitor therapy.

Conclusion. The obtained data indicate a substantial proportion of patients with an incomplete hematological response, inadequate laboratory monitoring, and a persistent risk of breakthrough hemolysis and thrombosis even during targeted therapy. This study may provide a basis for systemic improvements in the diagnosis, follow-up, and treatment of PNH aimed at enhancing the quality of life and prognosis in this patient population.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anti-C5 therapy, eculizumab, ravulizumab, breakthrough hemolysis, transfusion dependence, retrospective study, RADAR-PNH, real-world clinical practice

For citation: Bakirov B.A., Dimov G.P., Shutylev A.A. et al. Real-world management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia: outcomes of the multicenter retrospective RADAR-PNH study. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2026;21(3):12–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-12-22>

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся гемолизом, недостаточностью костного мозга и повышенным риском тромботических осложнений. Развитие ПНГ обусловлено соматической мутацией в гене фосфатидилинозитолгликана класса A (*PIGA*), приводящей к дефициту GPI-связанных (GPI — гликозилфосфатидилинозитол) белков на поверхности клеток крови и экспансией клона ПНГ на фоне иммуноопосредованного повреждения нормального кроветворения. Дефицит CD55, CD59 делает клетки крови уязвимыми к действию комплемента, в первую очередь мембраноатакующего комплекса, и провоцирует хронический внутрисосудистый гемолиз, высокий риск тромбозов и органной дисфункции [1–3].

Согласно мировым данным, заболеваемость ПНГ оценивается в 1,0–1,5 случая на 1 млн человек в год [4, 5]. С учетом современных методов диагностики частота выявления новых пациентов с клоном ПНГ составляет 3,5–5,7 случая на 1 млн населения в год, а распространенность достигает 24–38 случаев на 1 млн населения [6, 7]. В более ранних наблюдениях предполагались различия между этническими группами, но в настоящее время известно, что заболеваемость ПНГ относительно постоянна среди всего населения, хотя некоторые клинические характеристики могут различаться [8].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия встречается одинаково часто у мужчин и женщин, не имеет

наследственной предрасположенности и может манифестировать в любом возрасте, но обычно первые симптомы проявляются в возрасте 30–40 лет [3, 9, 10]. ПНГ — клинически гетерогенное заболевание; помимо основного клинического проявления (хронического внутрисосудистого гемолиза), оно ассоциировано с недостаточностью костного мозга (апластической анемией, миелодиспластическим синдромом) и тромбофилией [9–12]. Другие проявления ПНГ могут включать усталость, боль в животе, спазмы пищевода, эректильную дисфункцию у мужчин, легочную гипертензию и нарушение функции почек. Внедрение современной, стандартизированной высокочувствительной проточной цитометрии сделало верификацию диагноза ПНГ быстрой и статистически значимой, что показано в межлабораторном исследовании в России [13]. При этом ввиду редкой встречаемости заболевания, разнообразия клинических проявлений внутрисосудистого гемолиза и отсутствия патогномоничных симптомов отмечаются недостаточная осведомленность врачей о ПНГ, значительное число диагностических ошибок и, как правило, поздняя диагностика [10, 14]. Так, в масштабном российском исследовании, в котором детально продемонстрированы клинические варианты манифестации классической формы ПНГ и наиболее частые диагностические ошибки, медиана времени до установления диагноза составила 33 мес, а частота ошибочного первичного диагноза достигала 78 % [10].

Наиболее грозным осложнением ПНГ признаны тромботические события, являющиеся самой частой

причиной смерти пациентов с ПНГ [9, 15]. В одном из ретроспективных исследований около 20 % пациентов с ПНГ, получавших только поддерживающую терапию, умерли в течение 6 лет после постановки диагноза [16].

С 2007 г. после регистрации препарата экулизумаб, являющегося моноклональным антителом к C5, началась новая эра в терапии ПНГ. Лечение экулизумабом и позднее — равулизумабом, аналогом длительного действия, обеспечило значительное снижение гемолиза, частоты тромбозов и увеличение выживаемости, при этом большинство пациентов с ПНГ достигли ожидаемой продолжительности жизни, сопоставимой с таковой в здоровой популяции [16–19]. Однако накопленные данные указывают, что даже при адекватной анти-C5-терапии у значительной доли пациентов могут отмечаться субоптимальный гематологический ответ, трансфузионная зависимость и эпизоды прорывного гемолиза. У пациентов с ПНГ, получавших в реальной клинической практике анти-C5-терапию (экулизумаб или равулизумаб), наблюдалось недостаточное долгосрочное улучшение гематологических показателей. Так, до 80 % пациентов, получавших анти-C5-терапию, в течение 12 мес не достигают нормализации уровня гемоглобина [20, 21]. Только у небольшой доли пациентов (около 21 %), получающих анти-C5-терапию, достигается полный ответ, включающий нормализацию уровня гемоглобина и отсутствие зависимости от гемотрансфузий; однако и у них могут наблюдаться эпизоды фармакодинамического прорывного гемолиза [21]. Согласно данным крупного российского наблюдательного исследования, у значительной части пациентов сохранялся субоптимальный гематологический ответ с зависимостью от трансфузий эритроцитов (29 %), прорывной гемолиз зарегистрирован у 20 % пациентов, а выраженный экстраваскулярный гемолиз — у 31 % [22]. В другом долгосрочном исследовании (среднее время наблюдения 5,6 года) прорывной гемолиз и трансфузионная зависимость возникали у 43 и 63 % пациентов соответственно в любой момент наблюдения. У большинства (79–89 %) пациентов не удалось достичь нормализации уровня гемоглобина, при этом у 76–93 % был повышен уровень билирубина или абсолютное количество ретикулоцитов [23]. В последнее время все большее значение придается С3-опосредованному внесосудистому гемолизу, связанному с недостаточным контролем ранних фаз активации комплемента, что требует применения новых таргетных агентов, ингибирующих ранние этапы активации комплемента [24–26].

Согласно клиническим рекомендациям, ведение пациентов с ПНГ должно включать регулярную оценку эффективности терапии [27, 28]. Это предполагает мониторинг ключевых лабораторных показателей, таких как уровень гемоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ретикулоцитов и билирубина, а также выявле-

ние признаков субоптимального ответа для своевременной коррекции лечения.

Накопление данных о характеристиках пациентов с ПНГ и клинической эффективности анти-C5-терапии в рутинной практике способствует улучшению понимания региональных особенностей и актуальных проблем стандартизации подхода к диагностике и алгоритму терапии ПНГ.

Цель исследования — оценка клинико-демографических характеристик, частоты и качества гематологического ответа, а также частоты мониторинга ключевых показателей ПНГ в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование RADAR-PNH (real-world data in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — Russia, данные реальной клинической практики о ПНГ в России) в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [29]. Исследование предусматривало сбор и анализ клинических и лабораторных данных медицинской документации пациентов с подтвержденным диагнозом ПНГ, получающих или не получающих анти-C5-терапию в условиях рутинной клинической практики в России. Проанализированы данные за период с 1 июля 2019 г. по 1 июня 2024 г.

Популяция

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз ПНГ (классическая форма), подтвержденный результатами высокочувствительной проточной цитометрии;
- размер клона ПНГ среди гранулоцитов/моноцитов ≥ 10 % (индексное событие);
- продолжительность болезни не менее 12 мес к моменту включения.

Критерии не включения:

- известный или предполагаемый наследственный дефицит комплемента на момент скрининга;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе;
- ПНГ, ассоциированная с апластической анемией.

Анализируемые параметры и статистические методы

Для оценки выбраны основные параметры:

- число пациентов с оптимальным (полным и хорошим) и субоптимальным (частичным и малым) ответом в течение 12 мес после начала анти-C5-терапии;
- число пациентов с ПНГ, у которых регулярно (≥ 1 раза в год) оценивали основные параметры заболевания и эффективности лечения (уровень гемоглобина, ЛДГ, непрямого билирубина).

Группы формировали на момент индексной даты. Лабораторные исследования и манипуляции проводили в соответствии с обычной клинической практикой и нормативными требованиями. Таким образом, все данные анализировали на основании доступной медицинской документации и получали из рутинной медицинской практики. Пропущенные данные не замещали; при описании показателей их рассматривали как отдельную категорию, если это применимо, и представляли с указанием абсолютного числа и доли пациентов. Такой подход соответствует ретроспективному неинтервенционному дизайну исследования.

Распределение пациентов оценено во всей популяции (все включенные); конечные точки исследования оценены в популяции всех соответствующих пациентов (отвечающих всем критериям включения и невключения).

Результаты обобщены методами описательной статистики. Первичный и вторичный анализ описательные. В случае проведения сравнительного анализа подгрупп указан уровень значимости (*p*). Порог двусторонней вероятности 0,05 считали статистически значимым. Количественные переменные представлены числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением (СО), медианой, 1-м квартилем (Q_1), 3-м квартилем (Q_3), межквартильным размахом (МКР), минимальным и максимальным значениями. Качественные переменные обобщены с указанием числа и доли пациентов в каждой категории. Кроме того, для оценок параметров получены двусторонние 95 % доверительные интервалы (ДИ). Если показатель, по которому сравнивали группы, являлся количественным, сравнение между ними проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерия Манна–Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Подгрупповой анализ проводили в зависимости от варианта анти-С5-терапии (экулизумаб или равулизумаб).

Оценку гематологического ответа проводили через 12 мес после начала терапии ингибиторами С5-компонента комплемента. Категории ответа определяли на основании уровня гемоглобина и потребности в гемотрансфузиях в соответствии с клиническими рекомендациями [27]. Полный ответ определяли при уровне гемоглобина ≥ 120 г/л и отсутствии потребности в трансфузиях; хороший ответ — при уровне гемоглобина $100...<120$ г/л и отсутствии потребности в трансфузиях; частичный ответ — при уровне гемоглобина $80...<100$ г/л и потребности не более чем в 2 гемотрансфузиях в течение 6 мес; малый ответ — при уровне гемоглобина <80 г/л и/или потребности более чем в 2 гемотрансфузиях в течение 6 мес. К оптимальному относили полный и хороший ответ, к субоптимальному — частичный и малый [27].

Результаты

Всего в исследование на базе 21 центра включены 145 пациентов с подтвержденным диагнозом ПНГ;

в каждом центре включены по 1–16 пациентов (медиана — 5). Из них 128 (88,3 %) пациентов получали анти-С5-терапию, 8 (5,5 %) — не получали. Из 128 пациентов 115 (79,3 %) получали экулизумаб, 12 (8,3 %) — равулизумаб, 1 пациент включен в обе терапевтические группы. Таким образом, большая часть пациентов получала терапию экулизумабом. Данные еще 9 пациентов не включены в анализ подгрупп ввиду короткой продолжительности терапии.

Клинико-демографические характеристики

Средний возраст когорты пациентов, получавших анти-С5-терапию, составил 45,8 года (СО 13,85; медиана 44,5; МКР 37,0–54,5). Наибольшее число пациентов (42,2 %) находилось в возрастной категории 31–45 лет. При этом, в отличие от группы экулизумаба, в группе терапии равулизумабом преобладали пациенты 46–65 лет (50 %), а удельный вес пациентов старше 65 лет составил 16,7 % в сравнении с 7,8 % в группе экулизумаба.

Медиана длительности заболевания составила 143,4 мес (МКР 83,4–215,8) и 141,4 мес (МКР 113,3–190,3) в группах экулизумаба и равулизумаба соответственно. У 86,9 % пациентов длительность заболевания составила более 60 мес. Медиана времени от визита к гематологу до постановки диагноза ПНГ составила 6,2 мес (МКР 0–54,6). Время от назначения до начала терапии характеризовалось асимметричным распределением: в группе экулизумаба медиана составила 0 дней (МКР 0–151,0; среднее 97,2; СО 147,7), в группе равулизумаба — 0 дней (МКР 0–50,5; среднее 78,3; СО 154,1). Нулевая медиана отражает начало терапии в дату ее документированного назначения не менее чем у половины пациентов. Среди 137 пациентов, которым исходно назначена анти-С5-терапия, у 29 (18,5 %) назначение было оформлено, но лечение не начато, в том числе у 4 (13,8 %) — по причине отказа от терапии.

У 79 (61,7 %) пациентов, получавших анти-С5-терапию, зарегистрирована инвалидность, в том числе I, II и III группы у 2 (1,5 %), 50 (39,1 %) и 27 (21,1 %) соответственно.

Основные конечные точки

Уровень гемоглобина через 12 мес терапии ингибиторами С5 варьировал от 40 до 172 г/л без статистически значимых различий между группами экулизумаба и равулизумаба (медиана 103,0 г/л против 106,5 г/л) (табл. 1). Каждый 3-й пациент оставался зависимым от трансфузий. За весь период наблюдения число пациентов с гемотрансфузиями составило 39 (33,9 %), а общее число переливаний достигало 272. Аналогично в группе равулизумаба трансфузии проводили у 4 (33,3 %) пациентов, а общее число переливаний составило 36. За последние 6 мес трансфузии эритроцитсодержащих компонентов выполнены у 8 (6,2 %) пациентов, все — в группе экулизумаба.

Таким образом, при анализе первичной конечной точки у 75 (58,6 %) [95 % ДИ 49,6; 67,2] из 128 пациентов,

Таблица 1. Результаты оценки первичной конечной точки у пациентов, получавших анти-С5-терапию
Table 1. Primary endpoint results in patients receiving anti-C5 therapy

Параметр Parameter	Экулизумаб (n = 115) Eculizumab (n = 115)	Равулизумаб (n = 12) Ravulizumab (n = 12)
Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, n (%): Red blood cell transfusion, n (%): за весь период наблюдения for the entire observation period за последние 6 мес for the last 6 months	39 (33,9) 8 (7,0)	4 (33,3) 0
Медиана уровня гемоглобина через 12 мес после начала терапии [Q ₁ –Q ₃ ; мин–макс], г/л Median hemoglobin level 12 months after therapy initiation [Q ₁ –Q ₃ ; min–max], g/L	103,0 [89,0–119,0; 40,0–172,0]	106,5 [80,0–123,0; 48,0–139,0]
Уровень гемоглобина через 12 мес после начала терапии, n (%): Hemoglobin level 12 months after therapy initiation, n (%): <80 г/л <80 g/L 80–99 г/л 80–99 g/L 100–119 г/л 100–119 g/L ≥120 г/л ≥120 g/L	17 (14,8) 30 (26,1) 41 (35,6) 27 (23,5)	3 (25,0) 2 (16,7) 3 (25,0) 4 (33,3)

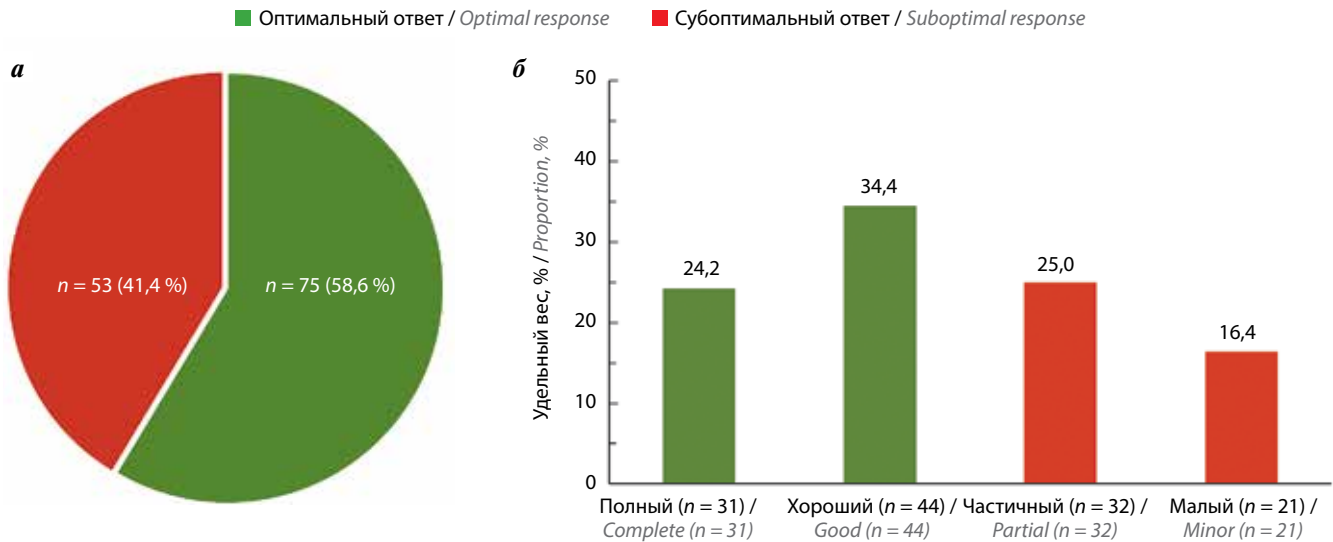


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню гематологического ответа на анти-С5-терапию: а – оптимальный и субоптимальный ответ; б – уровни гематологического ответа (полный, хороший, частичный, малый)
Fig. 1. Distribution of patients by hematological response to anti-C5 therapy: а – optimal and suboptimal response; б – levels of hematological response (complete, good, partial, minor)

получающих анти-С5-терапию, зарегистрирован оптимальный ответ, в том числе полный ответ – у 31 (24,2 %) [95 % ДИ 17,1; 32,6] и хороший ответ – у 44 (34,4 %) [95 % ДИ 26,2; 43,3] (рис. 1). Число пациентов с субоптимальным ответом составило 53 (41,4 %) [95 % ДИ 32,8; 50,4], из них с частичным ответом – 32 (25,0 %) [95 % ДИ 17,8; 33,4] и с малым ответом – 21 (16,4 %) [95 % ДИ 10,5; 24,0].

Результаты сравнения качества гематологического ответа у пациентов, получавших терапию экулизума-

бом и равулизумабом, показали тенденцию к более частому достижению полного ответа в группе равулизумаба (33,3 % против 23,5 %), однако общая частота оптимального ответа оказалась сходной (58,3 и 59,1 % соответственно).

При продолжительном наблюдении в общей сложности документировано 297 измерений уровня гемоглобина, по результатам которых в 52,6 % случаев отмечен критериальный уровень, соответствующий оптимальному ответу на терапию, в том числе полному

и хорошему ответу в 18,9 и 33,7 % случаев соответственно. В остальных измерениях уровень гемоглобина не превышал 100 г/л и соответствовал критерию частичного (28,9 %) и малого (18,5 %) ответа. При повторных измерениях в 48,2 % случаев уровень ЛДГ был $\geq 1,5$ раза выше границы нормы (ВГН); в 51,8 % — $< 1,5$ ВГН.

При оценке медицинских записей в группе пациентов, получавших анти-С5-терапию ($n = 128$), только у 32 (25,0 %) [95 % ДИ 17,8; 33,4] регулярно (≥ 1 раза в год) оценивали все основные параметры активности заболевания (уровень гемоглобина, ЛДГ, непрямого билирубина). В остальных случаях имелись неполные данные или записи об их проведении отсутствовали.

Дополнительные конечные точки

Проба Кумбса выполнена 74 пациентам; среди них субоптимальный гематологический ответ в течение ≥ 3 мес отмечен у 38 (51,4 %) [95 % ДИ 39,4; 63,1]. В группе анти-С5-терапии проба Кумбса выполнена 68 пациентам, среди них субоптимальный ответ в течение ≥ 3 мес зарегистрирован у 34 (50,0 %) [95 % ДИ 37,6; 62,4].

Количество ретикулоцитов определено у 132 пациентов, из них 60 (45,5 %) — с субоптимальным гематологическим ответом в течение ≥ 3 мес [95 % ДИ 36,8; 54,3]. Число таких пациентов среди получавших анти-С5-терапию ($n = 118$) составило 54 (45,8 %) [95 % ДИ 36,6; 55,2].

При оценке показателей внесосудистого гемолиза уровень билирубина анализировали с учетом всех доступных повторных лабораторных измерений за период наблюдения; представленные категории отражают число пациентов, у которых хотя бы 1 результат попал в соответствующий диапазон, и не являются взаимоисключающими. В связи с наличием повторных измерений у 1 пациента категории значений билирубина не являются взаимоисключающими: один и тот же пациент мог иметь показатели, относящиеся к разным категориям, в разные временные точки. В группе анти-С5-терапии уровень непрямого билирубина $\geq 1,5$ ВГН зарегистрирован у 64 (50 %) пациентов; $< 1,5$ ВГН — у 52 (40,6 %); данные отсутствовали у 8 (6,3 %). Уровень общего билирубина $\geq 1,5$ ВГН зарегистрирован у 82 (64,1 %) пациентов; $< 1,5$ ВГН — у 80 (62,5 %).

Возможность категоризации абсолютного количества ретикулоцитов была ограничена: в группе анти-С5-терапии значение $> 120 \times 10^9/\text{л}$ регистрировали у 9 (56,2 %) пациентов; у 7 (43,8 %) пациентов оно составило $< 120 \times 10^9/\text{л}$. У большинства пациентов данные для такой категоризации отсутствовали, поскольку в медицинской документации в ряде случаев был представлен только относительный показатель ретикулоцитов в процентах или промилле.

Таким образом, данные, необходимые для полноценной оценки возможного внесосудистого гемолиза, были неполными, что ограничивает интерпретацию частоты и выраженности внесосудистого гемолитиче-

ского компонента у пациентов с субоптимальным гематологическим ответом.

Тромбозы различных локализаций (всего 22 эпизода, в том числе легочные, мезентериальные, церебральные и др.) наблюдали у 17 (13,3 %) пациентов группы анти-С5-терапии. При этом у 5 пациентов тромбозы (6 эпизодов) произошли в период активной анти-С5-терапии; у 9 (13 эпизодов) — до начала анти-С5-терапии; у 1 (1 эпизод) — после документированной отмены терапии; у 2 (2 эпизода) статус события относительно терапии однозначно установить нельзя из-за неполноты/неоднозначности дат.

Прорывной внутрисосудистый гемолиз

Прорывной внутрисосудистый гемолиз зарегистрирован у 30 (23,4 %) из 128 пациентов, получавших анти-С5-терапию. При этом из общего числа пациентов с прорывным гемолизом фармакодинамический гемолиз зарегистрирован у 21 (всего 50 эпизодов), а фармакокинетический — у 15 (18 эпизодов). Некоторые пациенты имели оба типа прорывного гемолиза.

Точные значения уровня ЛДГ для каждого случая прорывного гемолиза не представлены, однако уровень $\geq 1,5$ ВГН в группе анти-С5-терапии зарегистрирован у 81 (63,3 %) пациента. Критерий тяжелого прорывного гемолиза с эпизодами снижения уровня гемоглобина на 20 г/л и более после начала анти-С5-терапии документирован у 11 (8,6 %) из 128 пациентов.

Все пациенты с прорывным внутрисосудистым гемолизом получали стандартные дозы анти-С5-терапии (экулизумаб 900 мг, равулизумаб 3000–3600 мг). В процессе исследования не представлено однозначной информации о тактике коррекции терапии (увеличение дозы, изменение интервала или переход на другой препарат).

Обсуждение

В многоцентровом ретроспективном исследовании RADAR-PNH представлены дополнительные данные о реальной клинической практике ведения пациентов с ПНГ в России и продемонстрированы вызовы, связанные с диагностикой, началом терапии и мониторингом ее эффективности. С учетом ограничения доступности препаратов, вариативности клинического маршрута пациентов и недостаточного представления российских данных в крупных международных регистрах результаты исследования могут внести вклад в формирование отечественных клинических рекомендаций.

Особого внимания заслуживает высокая частота инвалидизации: 61,7 % пациентов, получавших анти-С5-терапию, имели инвалидность. Эти показатели отражают не только тяжесть заболевания, но и возможную позднюю диагностику, а также остаточные проявления даже на фоне терапии, включая анемию, утомляемость и риск тромбозов. В пользу этого

свидетельствуют высокая частота инвалидизации (80 %) и значительное снижение качества жизни, продемонстрированные в недавнем многоцентровом исследовании у пациентов с субоптимальным ответом на ингибитор C5 [30].

Согласно полученным данным, оптимальный гематологический ответ на анти-C5-терапию достигнут у 58,6 % пациентов, включая 24,2 % с полным и 34,4 % с хорошим ответом. Однако субоптимальный гематологический ответ отмечен у 41,4 % пациентов, из которых 16,4 % имели малый ответ. Наши результаты согласуются с данными, представленными ранее В.Д. Латышевым и соавт., в которых субоптимальный ответ наблюдался у 56 % пациентов [31]. Также наши показатели сопоставимы с результатами крупных международных наблюдательных исследований [20, 21].

При сравнении групп терапии экулизумабом и равулизумабом выявлена тенденция к более частому достижению полного ответа при применении равулизумаба (33,3 % против 23,5 %), однако общая частота оптимального ответа оказалась сходной (58,3 и 59,1 % соответственно). Эти данные подтверждают, что оба препарата обеспечивают сопоставимый гематологический эффект в реальной практике, хотя малая численность группы равулизумаба ($n = 12$) не позволяет сделать окончательных выводов. Интересно, что в группе равулизумаба преобладали пациенты старшего возраста (46–65 лет – 50 %; старше 65 лет – 16,7 %), в то время как в группе экулизумаба было больше пациентов 31–45 лет (42,2 %). Это может отражать тактику назначения равулизумаба более возрастным пациентам, возможно с учетом лучшей переносимости и более удобного режима введения.

Особого внимания заслуживают данные о сохранении трансфузионной зависимости у 33,9 % пациентов на фоне терапии экулизумабом или равулизумабом. В крупнейшем исследовании реальной клинической практики, включившем 509 пациентов, на фоне терапии ингибиторами C5 частота гемотрансфузий снижалась, при этом сохранялась у 26,7 % пациентов спустя 1 год наблюдений [20]. Наличие остаточного внутрисосудистого гемолиза, C3-опосредованного внесосудистого гемолиза и компонента недостаточности кроветворения объясняют устойчивость анемии и необходимость трансфузий эритроцитсодержащих сред в ряде случаев. Следует отметить превалирующий вклад внесосудистого гемолиза (42 %) и недостаточности кроветворения (39 %) как причину персистенции анемии на фоне терапии ингибиторами C5 [31].

Прорывной внутрисосудистый гемолиз зафиксирован у 23,4 % пациентов, получавших анти-C5-терапию, что соответствует диапазону 15–30 % по данным клинических исследований и реальной клинической практики [32, 33]. Кроме того, этот показатель сопоставим с результатами, полученными в российском исследовании [22]. Большинство эпизодов прорывного гемолиза в нашем исследовании имели фармако-

динамическую природу (50 эпизодов против 18 фармакокинетических), возникая на фоне интеркуррентных заболеваний, что подчеркивает необходимость индивидуализации терапевтических схем и более тщательного мониторинга риска развития прорывного гемолиза. Важно отметить, что уровень ЛДГ $\geq 1,5$ ВГН регистрировали в 48,2 % случаев повторных измерений, а критерий тяжелого прорывного гемолиза со снижением уровня гемоглобина на 20 г/л и более документирован у 8,6 % пациентов. Тем не менее не получена информация о тактике коррекции терапии (увеличение дозы, изменение интервала или переход на другой препарат). Наличие повторных эпизодов прорывного гемолиза у ряда пациентов позволяет предположить, что коррекция терапии проводилась не всегда или была недостаточно эффективной.

Серьезную клиническую проблему представляет низкая частота регулярного мониторинга лабораторных показателей: только у 25 % пациентов, получавших анти-C5-терапию, проводили регулярный контроль всех стандартных показателей оценки эффективности терапии. Альтернативной причиной могли стать недостаточное документирование результатов исследований, а также контроль лабораторных показателей в другом медицинском учреждении, включая федеральные центры, или самостоятельно пациентом.

Данные о пробе Кумбса и абсолютном количестве ретикулоцитов также были неполными. Это затрудняет полноценную диагностику C3-опосредованного внесосудистого гемолиза, который все чаще признается причиной устойчивой анемии при адекватной блокаде C5. Современные подходы требуют включения анализа C3d-опсонизации эритроцитов с прямой моноспецифической антиглобулиновой пробой, особенно у пациентов с сохраняющейся анемией [27]. Показательно, что уровень непрямого билирубина $\geq 1,5$ ВГН регистрировали у 50 % пациентов, что косвенно указывает на сохраняющийся гемолиз даже на фоне анти-C5-терапии. Сочетание нормального уровня ЛДГ и повышенного уровня непрямого билирубина с ретикулоцитозом должно служить сигналом для целенаправленного поиска внесосудистого гемолитического компонента.

Тромбозы документированы у 13,3 % пациентов в группе анти-C5-терапии. Выявленные случаи тромбозов до начала терапии подчеркивают важность своевременной диагностики и экстренного начала ингибции комплемента для минимизации риска повторных тромбозов и смерти. Случаи тромбозов, документированные у 5 пациентов в период терапии ингибиторами C5, указывают на необходимость более тщательного мониторинга и возможной дополнительной антитромботической профилактики у больных группы высокого риска, а также поиска альтернативных причин тромбозов, в том числе опухолевых заболеваний.

Еще один важный аспект — доступность лечения и приверженность к нему: почти 19 % пациентов,

которым назначена анти-C5-терапия, не начали лечение, в том числе 4 (13,8 %) — по причине отказа от терапии. Такие показатели подчеркивают необходимость улучшения коммуникации между врачом и пациентом и разработки образовательных программ, направленных на повышение информированности о заболевании и его терапии как для врачей, так и для пациентов.

Ограничения исследования

Полученные данные необходимо интерпретировать с учетом ограничений, связанных с ретроспективным наблюдательным дизайном анализа, в котором использовали данные, извлеченные из доступной документации. Дополнительные ограничения: неравномерное включение пациентов в центры (1–16), что может отражать разную экспертизу и возможности мониторинга; небольшой размер группы равулизумаба ($n = 12$), что ограничивает обобщаемость результатов; значительное число пропущенных данных по уровню ретикулоцитов, билирубина, пробе Кумбса, что могло повлиять на оценку частоты внесосудистого гемолиза.

Заключение

Результаты исследования RADAR-PNH подтверждают, что, несмотря на активное использование ингибиторов комплемента C5, значительная доля пациентов с ПНГ в России сохраняет субоптимальный гематологический ответ, трансфузионную зависимость и подверженность прорывному гемолизу. Особую обеспокоенность вызывает низкая частота или документация регулярного лабораторного мониторинга, что ограничивает возможности оценки и коррекции терапии. Результаты сравнения с данными международных исследований и крупных федеральных центров России указывают на сопоставимые уровни ответа на анти-C5-терапию, но выявляют более выраженные проблемы в диагностике внесосудистого гемолиза и маршутизации пациентов.

Таким образом, для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ПНГ необходимы дальнейшая стандартизация протоколов диагностики и мониторинга заболевания, а также коррекция терапевтических подходов, включая применение новых ингибиторов компонентов системы комплемента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124(18):2804–11. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128
2. Parker C., Omine M., Richards S. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717
3. Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333(19):1253–8. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904
4. Hill A., Platts P., Smith A. et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Haematologica* 2006;108(11):985. DOI: 10.1182/blood.V108.11.985.985
5. Jalbert J.J., Chaudhari U., Zhang H. et al. Epidemiology of PNH and real-world treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US. *Blood* 2019;134(suppl_1):3407. DOI: 10.1182/blood-2019-125867
6. Richards S.J., Painter D., Dickinson A.J. et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: a retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004–2018. *Eur J Haematol* 2021;107(2):211–8. DOI: 10.1111/ejh.13640
7. Tantravahi S.K., Latremouille-Viau D., Desai R. et al. Real-world prevalence and outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5 inhibitors in the US: a retrospective claims database analysis. *J Health Econ Outcomes Res* 2025;12(2):66–74. DOI: 10.36469/001c.142049
8. Sakurai M., Jang J.H., Chou W.C. et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian *versus* non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2019;110(4):411–8. DOI: 10.1007/s12185-019-02699-7
9. De Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112(8):3099–106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918
10. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2017;10(3):333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
11. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V. et al. Clinical manifestation and errors in the diagnosis of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case series of 150 patients. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2017;10(3):333–41. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
12. Schrezenmeier H., Röth A., Araten D.J. et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020;99(7):1505–14. DOI: 10.1007/s00277-020-04052-z
13. Dingli D., Maciejewski J.P., Larratt L. et al. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2023;102(7):1637–44. DOI: 10.1007/s00277-023-05269-4
14. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology* 2015;20(1):31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.00000000162
15. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз.

- Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018;17(3):11–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
- Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology 2018;17(3):11–21. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
15. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121(25):4985–96; quiz 5105. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381
 16. Loschi M., Porcher R., Barraco F. et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment *versus* no-treatment study. *Am J Hematol* 2016;91(4):366–70. DOI: 10.1002/ajh.24278
 17. Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117(25):6786–92. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997
 18. Kulagin A.D., Ptushkin V.V., Lukina E.A. et al. Results of long-term therapy with a biosimilar of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 2025;148(4):443–51. DOI: 10.1159/000542294
 19. Kulasekararaj A., Brodsky R., Schrezenmeier H. et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol* 2025;104(1):81–94. DOI: 10.1007/s00277-025-06193-5
 20. Kelly R.J., Holt M., Vidler J. et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2024;143(12):1157–66. DOI: 10.1182/blood.2023021762
 21. Debureau P.E., Kulasekararaj A.G., Cacace F. et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(10):2600–2. DOI: 10.1038/s41409-021-01372-0
 22. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T. et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): real-world data from large cohort study in Russia. *Blood* 2018;132(Suppl 1):2589. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120139
 23. Versmold K., Alashkar F., Raiser C. et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol* 2023;111(1):84–95. DOI: 10.1111/ejh.13970
 24. Risitano A.M., Marotta S., Ricci P. et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01157
 25. Марченко М.В., Климова О.У., Аникина Е.В. и др. Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. *Онкогематология* 2024;19(3):68–78. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
 - Marchenko M.V., Klimova O.U., Anikina E.V. et al. Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2024;19(3):68–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
 26. Климова О.У., Голубовская И.К., Кузнецов Ю.Н. и др. Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглинурией. *Терапевтический архив* 2025;97(1):46–53. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146
 - Klimova O.U., Golubovskaya I.K., Kuznetsov Yu.N. et al. Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 2025;97(1):46–53. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146
 27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Пароксизмальная ночная гемоглинурия. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/viewcr/695_2 Ministry of Health of the Russian Federation. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/695_2 (In Russ.).
 28. Bodó I., Amine I., Boban A. et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from Central Europe on special patient populations. *Adv Ther* 2023;40(6):2752–72. DOI: 10.1007/s12325-023-02510-4
 29. Евразийская экономическая комиссия. Решение Совета ЕЭК № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2587/> Eurasian Economic Commission. EEC Council Decision No. 79 of November 3, 2016, “On Approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union.” Available at: <https://docs.eaeunion.org/documents/306/2587/> (In Russ.).
 30. Ионова Т.И., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Медико-социальный профиль и качество жизни больных пароксизмальной ночной гемоглинурией с субоптимальным ответом на патогенетическую терапию. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2025;18(3):197–208. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208
 - Ionova T.I., Kulagin A.D., Lukina E.A. et al. Sociomedical profile and quality of life of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with suboptimal response to pathogenetic therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2025;18(3):197–208. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-197-208
 31. Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В. и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами 5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглинурией. *Онкогематология* 2024;19(1):83–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91
 - Latyshev V.D., Fidarova Z.T., Ponomarev R.V. et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya* = Oncohematology 2024;19(1):83–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91
 32. Brodsky R.A., Peffault de Latour R., Rottinghaus S.T. et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab *versus* eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021;106(1):230–7. DOI: 10.3324/haematol.2019.236877
 33. Fattizzo B., Pedone G.L., Metafuni E. et al. Characterization of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an international multicenter experience. *Am J Hematol* 2025;100(11):1963–71. DOI: 10.1002/ajh.70032

Вклад авторов

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

Б.А. Бакиров, Г.П. Димов, А.А. Шутылев, Ю.П. Мартынова, А.В. Новицкий, С.В. Волошин, Т.Н. Бабаева, Н.Р. Соловкова, О.Е. Очирова, О.Е. Данилова, В.И. Бахтина, Н.Г. Ипатова, А.А. Кучин, М.А. Кунст, Е.А. Борисенкова, С.В. Самарина, О.А. Лешина, С.А. Волкова, Н.Ю. Жажело, Н.Б. Булиева, К.П. Новоселов: сбор данных, окончательное одобрение статьи;

А.Д. Кулагин: сбор и анализ данных, написание и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: B.A. Bakirov, G.P. Dimov, A.A. Shutylev, Yu.P. Martynova, A.V. Novitskiy, S.V. Voloshin, T.N. Babaeva, N.R. Solovkova, O.E. Ochirova, O.E. Danilova, V.I. Bakhtina, N.G. Ipatova, A.A. Kuchin, M.A. Kunst, E.A. Borisenkova, S.V. Samarina, O.A. Leshina, S.A. Volkova, N.Yu. Zhazhelo, N.B. Bulieva, K.P. Novoselov: data collection, final article approval;

A.D. Kulagin: data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.А. Бакиров / B.A. Bakirov: <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Г.П. Димов / G.P. Dimov: <https://orcid.org/0000-0002-5576-1961>

А.А. Шутылев / A.A. Shutylev: <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>

Ю.П. Мартынова / Yu.P. Martynova: <https://orcid.org/0009-0006-2045-7026>

А.В. Новицкий / A.V. Novitskiy: <https://orcid.org/0009-0002-8455-9145>

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

Т.Н. Бабаева / T.N. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2708-1133>

Н.Р. Соловкова / N.R. Solovkova: <https://orcid.org/0009-0008-8283-6210>

О.Е. Очирова / O.E. Ochirova: <https://orcid.org/0000-0002-0145-3226>

О.Е. Данилова / O.E. Danilova: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>

В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Н.Г. Ипатова / N.G. Ipatova: <https://orcid.org/0009-0005-7449-3930>

А.А. Кучин / A.A. Kuchin: <https://orcid.org/0000-0002-1201-7622>

М.А. Кунст / M.A. Kunst: <https://orcid.org/0000-0002-9721-8262>

Е.А. Борисенкова / E.A. Borisenkova: <https://orcid.org/0000-0003-1309-8935>

С.В. Самарина / S.V. Samarina: <https://orcid.org/0000-0001-8639-719X>

О.А. Лешина / O.A. Leshina: <https://orcid.org/0000-0002-6887-5263>

С.А. Волкова / S.A. Volkova: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

Н.Б. Булиева / N.B. Bulieva: <https://orcid.org/0000-0002-4824-9484>

К.П. Новоселов / K.P. Novoselov: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8340>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Funding. The study was supported by Novartis Pharma LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ООО «Команда» (заседание № 19/2024 от 14.08.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent ethics committee of Komanda LLC (meeting No. 19/2024 dated August 14, 2024).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-23-37>

Популяционное исследование впервые диагностированной множественной миеломы в Москве: данные Московского городского канцер-регистра (2022–2025)

Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.Н. Зотина^{1,2}, Н.Г. Чернова³, Г.А. Дудина⁴, Т.Н. Толстых^{1,2}, Н.А. Бодунова⁴, Н.В. Опарина⁴, А.В. Мисюрин⁵, А.А. Солодовник^{5,6}, А.С. Мкртчян⁶, Е.А. Барях^{1,2,7}, А.Б. Макешова^{1,2}, Д.С. Марьин¹, В.Н. Якимец¹, Д.С. Поляков¹, Р.Ш. Бадаев^{1,2}, О.А. Рукавицын^{2,8}, П.А. Зейналова^{2,9}, С.В. Семочкин^{2,10}, Е.А. Мамаева³, Д.Ю. Шибанова⁴, К.Д. Капланов¹¹, И.С. Власов¹², Т.А. Семина¹², С.М. Гаджиева¹²

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

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁵ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

⁶ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁸ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, пл. Госпитальная, 1–3, стр. 1;

⁹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

¹⁰Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

¹¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

¹²ГБУЗ г. Москвы «Центр мониторинга и развития медицинской помощи г. Москвы»; Россия, 123022 Москва, Большой Предтеченский пер., 15/8, стр. 1

Контакты: Елена Николаевна Мисюрина misyurina_elena@mail.ru

Цель исследования – оценить зарегистрированную заболеваемость множественной миеломой в Москве, охарактеризовать возрастно-половые и территориальные особенности ее распределения, а также клинико-биологические характеристики взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом на основании данных Московского городского канцер-регистра за 2022–2025 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное популяционное регистровое исследование, включившее 1899 взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, зарегистрированных в Московском городском канцер-регистре в 2022–2025 гг. Рассчитывали грубые и возраст-стандартизованные коэффициенты зарегистрированной заболеваемости. Территориальные показатели определяли как отношение числа впервые выявленных случаев к численности взрослого населения соответствующего административного округа в расчете на 100 тыс. населения. Временную динамику анализировали с помощью регрессионных моделей с учетом административного округа и численности населения. Дополнительно оценивали продолжительность диагностики и полноту стадирования заболевания.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 68 [61; 74] лет, доля женщин – 55,1 %. Ежегодное число зарегистрированных случаев варьировало от 439 до 502. По результатам регрессионного анализа с учетом административного округа статистически значимой динамики зарегистрированной заболеваемости в 2022–2025 гг. не выявлено ($p = 0,675$). Среднегодовые грубые коэффициенты зарегистрированной заболеваемости в административных округах составили 4,06–7,78 случая на 100 тыс. взрослого населения. Медиана интервала от 1-го обращения за амбулаторной медицинской помощью до морфологической верификации диагноза составила 19 [7; 54] дней; в течение 30 дней

диагноз верифицирован у 61,2 % пациентов. Доля пациентов, которым проведена стратификация риска по mSMART 3.0, увеличилась с 36 % в 2022 г. до 70 % в 2025 г., а доля пациентов с установленной стадией по R2-ISS (Международная система стадирования 2-го пересмотра) – с 20 до 38 %.

Заключение. Результаты популяционного исследования на основе данных Московского городского канцер-регистра впервые позволили комплексно охарактеризовать современные эпидемиологические, клинические и биологические особенности впервые диагностированной множественной миеломы в Москве. Возрастная стандартизация показала более высокий уровень зарегистрированной заболеваемости у мужчин, несмотря на абсолютное преобладание женщин в исследуемой когорте. Полученные результаты отражают внедрение современных методов молекулярно-генетической стратификации риска и подтверждают значение Московского городского канцер-регистра как инструмента популяционного мониторинга множественной миеломы и совершенствования специализированной онкогематологической помощи.

Ключевые слова: множественная миелома, эпидемиология, Московский городской канцер-регистр, популяционное исследование, заболеваемость, возраст, цитогенетика, почечное поражение

Для цитирования: Мисюрина Е.Н., Зотина Е.Н., Чернова Н.Г. и др. Популяционное исследование впервые диагностированной множественной миеломы в Москве: данные Московского городского канцер-регистра (2022–2025). Онкогематология 2026;21(3):23–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-23-37>

Population-based study of newly diagnosed multiple myeloma in Moscow: data from the Moscow City Cancer Registry (2022–2025)

E.N. Misyurina^{1,2}, E.N. Zotina^{1,2}, N.G. Chernova³, G.A. Dudina⁴, T.N. Tolstykh^{1,2}, N.A. Bodunova⁴, N.V. Oparina⁴, A.V. Misyurin⁵, A.A. Solodovnik^{5,6}, A.S. Mkrtchyan⁶, E.A. Baryakh^{1,2,7}, A.B. Makeshova^{1,2}, D.S. Maryin¹, V.N. Yakimets¹, D.S. Polyakov¹, R.Sh. Badaev^{1,2}, O.A. Rukavitsyn^{2,8}, P.A. Zeynalova^{2,9}, S.V. Semochkin^{2,10}, E.A. Mamaeva³, D.Yu. Shibanova⁴, K.D. Kaplanov¹¹, I.S. Vlasov¹², T.A. Semina¹², S.M. Gadzhieva¹²

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 (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

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

⁴Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

⁶GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁸Main Military Clinical Hospital named after acad. N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; Build. 1, 1–3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia;

⁹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

¹⁰P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

¹¹Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

¹²Moscow Center for Monitoring and Development of Medical Care; Build. 1, 15/8 Bolshoy Predtechensky Pereulok, Moscow 123022, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Misyurina misyurina_elena@mail.ru

Aim. To assess the registered incidence of multiple myeloma in Moscow, describe its age-, gender- and district-specific distribution, and provide a comprehensive clinical and biological characterization of adults with newly diagnosed multiple myeloma using the Moscow City Cancer Registry data for 2022–2025.

Materials and methods. This retrospective population-based registry study included 1,899 adults with newly diagnosed multiple myeloma recorded in the Moscow City Cancer Registry in 2022–2025. Crude and age-standardized incidence rates were calculated. For each administrative district, the annual number of new cases was normalized to the corresponding adult population size and presented as incidence per 100,000 persons. Temporal trends were assessed using regression models accounting for district and population size. The diagnostic interval and completeness of staging were also analyzed.

Results. The median age of patients was 68 [61; 74] years, and 55.1 % were women. Between 439 and 502 new cases were registered annually. No linear temporal trend was identified in the district-level analysis ($p = 0.675$). Mean annual crude district-specific rates ranged from 4.06 to 7.78 per 100,000 adults. The median diagnostic interval from the first

outpatient visit to morphological verification was 19 [7; 54] days; the diagnosis was verified within ≤ 30 days in 61.2 % of cases. The proportion of patients assigned an mSMART 3.0 category increased from 36 % in 2022 to 70 % in 2025, while the availability of R2-ISS (Second Revision of the International Staging System) increased from 20 to 38 %.

Conclusion. This population-based study provides the first comprehensive description of contemporary epidemiological, clinical and biological features of newly diagnosed multiple myeloma in Moscow using the Moscow City Cancer Registry. Age standardization demonstrated a higher registered incidence in men despite the predominance of women in the cohort. The results obtained show increasing implementation of molecular-genetic risk stratification and support the registry as an instrument for population monitoring and improvement of specialized oncohematological care.

Keywords: multiple myeloma, epidemiology, Moscow City Cancer Registry, population-based study, incidence, age, cytogenetics, renal impairment

For citation: Misyurina E.N., Zotina E.N., Chernova N.G. et al. Population-based study of newly diagnosed multiple myeloma in Moscow: data from the Moscow City Cancer Registry (2022–2025). *Onkogematologiya* = Oncohematology 2026;21(3):23–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-23-37>

Введение

Множественная миелома (ММ) относится к злокачественным плазмоклеточным новообразованиям, заболеваемость которыми существенно повышается с возрастом и достигает максимальных значений после 60–65 лет. По оценкам проекта GLOBOCAN (Global Cancer Observatory, Глобальная онкологическая обсерватория Международного агентства по изучению рака), в 2022 г. в мире зарегистрировано около 188 тыс. новых случаев ММ и более 121 тыс. летальных исходов. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались у мужчин и в странах с высоким уровнем социально-демографического развития [1, 2]. Согласно результатам исследования GBD 2021 (Global Burden of Disease Study, исследование глобального бремени болезней), с 1990 г. абсолютное число случаев ММ увеличилось более чем в 2 раза, что обусловлено старением и ростом численности населения, а также совершенствованием диагностики [3, 4].

По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, наблюдение, эпидемиология и конечные результаты) Национального института рака США, возраст-стандартизованный показатель заболеваемости ММ составляет около 7,4 случая на 100 тыс. населения в год; медиана возраста при установлении диагноза достигает 69 лет, а максимальная заболеваемость приходится на старшие возрастные группы [5]. В городском населении Китая возраст-стандартизованная заболеваемость значительно ниже — около 1,17 случая на 100 тыс. населения в год [6]. Независимо от региона сохраняются преобладание мужчин и выраженная возрастная зависимость. Межстрановая вариабельность показателей заболеваемости ММ обусловлена различиями в демографической структуре населения, доступности диагностических методов, полноте регистрации случаев и методологии стандартизации показателей.

Москва — крупнейший мегаполис России. По состоянию на 1 января 2025 г. численность постоянного населения города достигла 13,27 млн человек, при этом

для Москвы характерна высокая доля лиц старших возрастных групп, что имеет существенное значение при оценке эпидемиологии ММ [7–9]. В исследовании, в котором охвачен период до 2018 г., медиана возраста пациентов с впервые диагностированной ММ составляла 65 лет, женщины составляли около 57 % когорты, а в 2018 г. зарегистрировано 385 новых случаев заболевания [10]. Несмотря на невозможность прямого сопоставления этих результатов с современными данными вследствие различий в источниках информации и принципах формирования регистра, они представляют собой важную историческую основу для оценки последующих изменений эпидемиологических показателей.

Формирование современного Московского городского канцер-регистра было регламентировано в 2020 г. приказом Департамента здравоохранения г. Москвы, которым утверждены порядок ведения регистра, единая структура регистрируемых данных, механизмы их актуализации и передачи посредством Единой медицинской информационно-аналитической системы, а также централизованная система ведения регистра на базе НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы [11]. Начало функционирования регистра совпало с периодом пандемии COVID-19. В 2020–2021 гг. ограничения оказания плановой медицинской помощи, перераспределение ресурсов системы здравоохранения и изменения маршрутизации пациентов могли влиять как на выявляемость, так и на полноту регистрации онкологических заболеваний [11, 12]. В связи с этим в настоящее исследование включен постпандемический период 2022–2025 гг., что позволит оценить эпидемиологические характеристики впервые диагностированной ММ в условиях функционирования современного Московского городского канцер-регистра и широкого внедрения современных подходов к диагностике и стадированию заболевания.

Цель исследования — оценить уровень и динамику зарегистрированной заболеваемости ММ в Москве

в 2022–2025 гг., возрастно-половые и территориальные особенности ее распределения, а также клинико-биологические характеристики пациентов в возрасте 18 лет и старше с впервые установленным диагнозом, зарегистрированных в Московском городском канцер-регистре.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное популяционное регистровое исследование, в которое включены данные 1899 взрослых пациентов с впервые диагностированной ММ, зарегистрированных в Московском городском канцер-регистре в период с 01.01.2022 по 31.12.2025. Анализ выполнен на уровне общегородской популяционной когорты и не предусматривал выделения пациентов отдельных медицинских организаций. Результаты представлены в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, улучшение отчетности по наблюдательным исследованиям в эпидемиологии) для наблюдательных исследований [13].

Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, впервые установленный диагноз ММ в пределах заданного календарного периода и наличие зарегистрированной даты установления диагноза. Анализировали возраст, пол, год установления диагноза, административный округ проживания, дату последней зарегистрированной явки, жизненный статус на дату выгрузки данных, функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), стадии по Durie–Salmon, Международной системе стадирования (International Staging System, ISS), пересмотренной Международной системе стадирования (Revised International Staging System, R-ISS) и Международной системе стадирования 2-го пересмотра (Second Revision of the International Staging System, R2-ISS), категорию риска по классификации клиники Мэйо (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy, mSMART) 3.0, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) до начала лечения, проведение гемодиализа, иммунохимический вариант, наличие плазмочитом и экстрамедуллярного поражения, AL-амилоидоза, синдрома POEMS, тлеющей ММ и плазмоклеточного лейкоза [14–17].

Диагностический интервал определяли от даты 1-го обращения пациента в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства по поводу симптомов, впоследствии обусловленных ММ, до даты морфологической верификации диагноза ММ. В анализ включали только неотрицательные интервалы продолжительностью не более 365 дней. Термин «жизненный статус на дату выгрузки» означает наличие или отсутствие зарегистрированного факта смерти на момент формирования набора данных и не является эквивалентом показателей летальности или общей выживаемости.

Грубую зарегистрированную заболеваемость определяли как отношение числа впервые диагностированных случаев ММ в соответствующем календарном году к численности постоянного взрослого населения Москвы (18 лет и старше) в том же году с последующим умножением на 100 тыс. Термин «грубая» означает отсутствие возрастной стандартизации. В качестве знаменателей использовали официальные оценки численности взрослого населения Москвы: 10 591 746 человек в 2022 г., 10 839 188 — в 2023 г., 10 916 235 — в 2024 г. и 10 969 772 — в 2025 г. [7–9]. Рассчитанные коэффициенты характеризуют заболеваемость ММ среди взрослого населения Москвы и могут быть сопоставлены с международными эпидемиологическими показателями.

Для каждого административного округа рассчитывали число впервые диагностированных случаев, а также ежегодные и среднегодовые грубые коэффициенты зарегистрированной заболеваемости. Число случаев делили на численность взрослого населения соответствующего округа и года по данным Мосстата и умножали на 100 тыс. У 6 пациентов округ проживания не был указан, поэтому территориальный анализ включил 1893 случая.

Категориальные данные представлены как n (%), количественные — как медиана и межквартильный размах. Коэффициенты заболеваемости стандартизовали по возрасту прямым методом. Различия между административными округами оценивали с помощью χ^2 -критерия и критерия Краскела–Уоллиса. Динамику заболеваемости анализировали методом пуассоновской регрессии с учетом численности населения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 1899 пациентов в возрасте 18 лет и старше, у которых ММ была впервые диагностирована в 2022–2025 гг. Ежегодно регистрировали 439–502 новых случая (табл. 1). Заболеваемость составила 4,14–4,60 случая на 100 тыс. взрослого населения и статистически значимо не изменялась. Медиана возраста при установлении диагноза составила 68 лет — на 3 года больше, чем в ранее проведенном московском исследовании, и сопоставима с данными SEER (69 лет) [5, 10].

В общей когорте преобладали женщины — 1047 (55,1 %), число мужчин составило 852 (44,9 %). Преобладание женщин было наиболее выражено в старших возрастных группах и отражало возрастную структуру населения Москвы. Вместе с тем после устранения влияния возрастных различий зарегистрированная заболеваемость ММ была выше среди мужчин: возраст-стандартизованный коэффициент составил 4,94 (95 % ДИ 4,61–5,28) на 100 тыс. мужчин и 4,25 (95 % ДИ 3,99–4,51) на 100 тыс. женщин. Таким образом, стандартизованный показатель у мужчин превышал соответствующий показатель у женщин в 1,16 раза (на 16,3 %) (табл. 2).

Таблица 1. Годовая выявляемость впервые диагностированной множественной миеломы и грубая зарегистрированная заболеваемость среди взрослого населения Москвы (2022–2025)

Table 1. Annual detection rate of newly diagnosed multiple myeloma and crude registered incidence among the adult population of Moscow (2022–2025)

Год Year	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	Коэффициент на 100 тыс. взрослых (95 % ДИ) Rate per 100,000 adults (95 % CI)	Медиана возраста, лет Median age, years
2022	439	208 (47,4)	231 (52,6)	4,14 (3,77–4,55)	67
2023	493	221 (44,8)	272 (55,2)	4,55 (4,16–4,97)	68
2024	502	214 (42,6)	288 (57,4)	4,60 (4,21–5,02)	68
2025	465	209 (44,9)	256 (55,1)	4,24 (3,86–4,64)	68

Примечание. Для всей когорты медиана возраста [Q_1 ; Q_3] составила 68 [61; 74] лет. ДИ – доверительный интервал.
Note. For the total cohort, the median age [Q_1 ; Q_3] was 68 [61; 74] years. CI – confidence interval.

Таблица 2. Возраст-стандартизованная зарегистрированная заболеваемость множественной миеломой на 100 тыс. взрослого населения Москвы (95 % доверительный интервал)

Table 2. Age-standardized registered incidence of multiple myeloma per 100,000 adult population of Moscow (95 % confidence interval)

Год Year	Мужчины Men	Женщины Women	Всего Total
2022	5,02 (4,33–5,71)	3,72 (3,24–4,20)	4,27 (3,87–4,67)
2023	5,30 (4,60–6,00)	4,31 (3,79–4,82)	4,68 (4,27–5,09)
2024	4,84 (4,18–5,50)	4,81 (4,25–5,37)	4,77 (4,35–5,18)
2025	4,68 (4,03–5,33)	4,23 (3,71–4,76)	4,31 (3,92–4,70)
2022–2025	4,94 (4,61–5,28)	4,25 (3,99–4,51)	4,50 (4,30–4,71)

Примечание. Применена прямая стандартизация по объединенной возрастной структуре взрослого населения Москвы за 2022–2025 гг.

Note. Direct age standardization based on the combined age structure of the Moscow adult population for 2022–2025 was applied.

Медиана возраста составила 68 [61; 74] лет. До 65 лет половое распределение было сопоставимым, в группе >65 лет доля женщин достигала 59,2 % ($p < 0,001$) (табл. 3).

В возрастной структуре когорты преобладали пациенты 65–74 лет – 746 (39,3 %). В возрасте 55–64 лет был 491 (25,9 %) пациент, в возрасте ≥75 лет – 441 (23,2 %). Преобладание старших возрастных групп согласуется с данными международных популяционных исследований и программы SEER об увеличении заболеваемости ММ с возрастом [5, 18].

В группе пациентов в возрасте ≤65 лет распределение по полу было практически равномерным: мужчины составили 50,8 % (395/778), женщины – 49,2 % (383/778). Среди пациентов старше 65 лет преобладали женщины – 59,2 % (664/1121) против 40,8 % (457/1121) мужчин; различия в половом составе возрастных групп были статистически значимыми ($p < 0,001$). Преобладание женщин сохранялось во всех старших возрастных категориях: в группе 65–74 лет зарегистрированы

442 женщины и 304 мужчины; 75–84 лет – 211 и 162; ≥85 лет – 48 и 20 соответственно (рис. 1).

В 2022–2025 гг. среднегодовой грубый коэффициент зарегистрированной заболеваемости ММ в административных округах Москвы составил 4,06–7,78 случая на 100 тыс. взрослого населения (табл. 4). Статистически значимой динамики показателя в течение исследуемого периода не выявлено ($p = 0,675$). Вместе с тем зарегистрированная заболеваемость статистически значимо различалась между административными округами ($p = 0,001$).

Наибольшие среднегодовые грубые коэффициенты зарегистрированной заболеваемости отмечены в Троицком (7,78 на 100 тыс. взрослого населения), Северо-Западном (7,01), Северном (6,93) и Юго-Западном (6,77) административных округах; наименьший – в Восточном (4,06 на 100 тыс.).

Размах территориальных коэффициентов составил 1,92 раза. Возраст и административный округ одновременно указаны у 1889 пациентов. Медиана возраста

Таблица 3. Возрастно-половая характеристика и интервалы наблюдения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в Москве (2022–2025)

Показатель Parameter	Вся когорта (n = 1899) Total cohort (n = 1899)	≤65 лет (n = 778) ≤65 years (n = 778)	>65 лет (n = 1121) >65 years (n = 1121)
Медиана возраста [Q ₁ ; Q ₃], лет Median age [Q ₁ ; Q ₃], years	68 [61; 74]	60 [53; 63]	73 [69; 77]
Женщины, n (%) Women, n (%)	1047 (55,1)	383 (49,2)	664 (59,2)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	852 (44,9)	395 (50,8)	457 (40,8)
Медиана времени наблюдения [Q ₁ ; Q ₃], мес Median follow-up [Q ₁ ; Q ₃], months	20,2 [10,0; 33,7]	22,3 [11,7; 34,9]	18,6 [9,0; 32,6]
Медиана диагностического интервала [Q ₁ ; Q ₃], дней Median diagnostic interval [Q ₁ ; Q ₃], days	19 [7; 54]	18 [6; 55]	19 [7; 53]

Примечание. Доля женщин статистически значимо различалась между возрастными группами (p < 0,001).
Note. The proportion of women differed statistically significantly between age groups (p < 0.001).

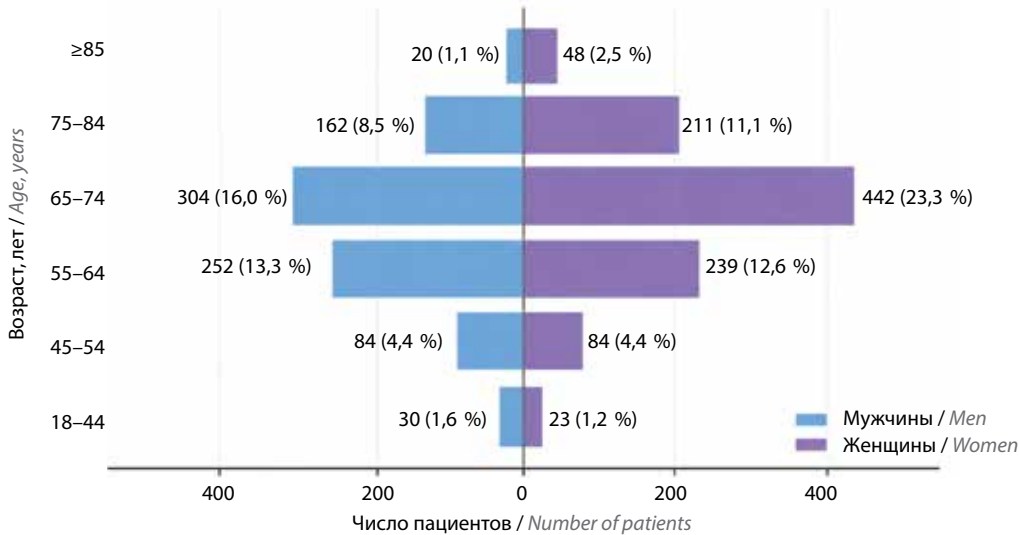


Рис. 1. Возрастно-половое распределение пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в Москве (2022–2025). Абсолютные значения и доли приведены для всей когорты (n = 1899)
Fig. 1. Age and gender distribution of patients with newly diagnosed multiple myeloma in Moscow (2022–2025). Absolute values and proportions are given for the total cohort (n = 1,899)

Таблица 4. Грубые коэффициенты зарегистрированной заболеваемости множественной миеломой по административным округам Москвы (2022–2025) на 100 тыс. взрослого населения

Административный округ Administrative district	n	2022	2023	2024	2025	2022–2025	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval
Центральный Central	107	6,25	4,47	7,29	4,04	5,49	4,45–6,53
Северный Northern	217	6,67	7,01	7,31	6,75	6,93	6,01–7,86
Северо-Восточный North-Eastern	190	5,84	4,27	6,22	4,49	5,19	4,45–5,93
Восточный Eastern	161	3,98	3,88	3,98	4,37	4,06	3,43–4,68
Юго-Восточный South-Eastern	201	4,53	5,96	5,35	4,42	5,06	4,36–5,76

Окончание табл. 4

End of table 4

Административный округ Administrative district	n	2022	2023	2024	2025	2022–2025	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval
Южный Southern	224	5,18	4,12	4,78	5,29	4,85	4,21–5,48
Юго-Западный South-Western	249	6,67	6,92	7,69	5,83	6,77	5,93–7,61
Западный Western	200	3,78	7,80	4,33	5,77	5,43	4,68–6,19
Северо-Западный North-Western	188	6,62	9,39	7,58	4,65	7,01	6,01–8,02
Зеленоградский Zelenograd	39	2,94	5,29	7,06	7,22	5,65	3,88–7,43
Новомосковский Novomoskovsky	75	4,71	3,82	7,65	5,13	5,32	4,12–6,52
Троицкий Troitsky	42	6,15	12,31	8,46	4,67	7,78	5,43–10,13

по округам варьировала от 66 до 69 лет, доля пациентов старше 65 лет — от 51,3 до 64,5 % (табл. 5). Меж-окружные различия не достигли статистической значимости ни для возраста как количественного признака ($p = 0,429$), ни для распределения пациентов по группам ≤ 65 и > 65 лет ($p = 0,292$).

Поздние стадии преобладали во всех примененных системах. Частота III стадии по ISS и R-ISS составила 46,8 и 42,3 % соответственно; к высокому риску по mSMART 3.0 отнесены 44,6 % пациентов с доступными данными (табл. 6). При стабильной полноте стадирования по Durie–Salmon (89–92 %) доля пациентов с доступной категорией по mSMART 3.0 увеличилась с 36 % в 2022 г. до 70 % в 2025 г.; с определенной стадией R2-ISS — с 20 до 38 %, R-ISS — с 44 до 51 % (рис. 2).

Стадирование по ISS выполнено у 1069 (56,3 %) пациентов. Среди пациентов с определенной стадией наиболее часто регистрировали III стадию — 46,8 % (см. табл. 6).

На момент установления диагноза ММ проведен анализ функционального статуса пациентов по шкале ECOG в общей когорте и в возрастных группах ≤ 65 и > 65 лет (табл. 7). ECOG 0–1 зарегистрирован у 929 (48,9 %) пациентов, ECOG 2 — у 626 (33,0 %), ECOG 3–4 — у 344 (18,1 %). Среди пациентов старше 65 лет доля лиц с функциональным статусом ECOG 2–4 была выше по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

Функцию почек оценивали по исходной рСКФ и потребности в гемодиализе. Категории G1–G5 использовали для характеристики степени снижения рСКФ. Снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или потребность в гемодиализе зарегистрированы у 861 (45,3 %) па-

циента, рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или потребность в гемодиализе — у 367 (19,3 %). Гемодиализ проводили 181 (9,5 %) пациенту (табл. 8).

Среди иммунохимических вариантов преобладали иммуноглобулины G (59,7 %) и A (18,5 %); свободные легкие цепи в сыворотке определялись у 31,7 % пациентов; белок Бенс-Джонса — у 37,7 % (табл. 9).

Костные плазмоцитомы зарегистрированы у 458 (24,1 %) пациентов, экстрамедуллярные — у 82 (4,3 %), сочетанное поражение — у 27 (1,4 %) (табл. 10).

Своевременность диагностики ММ оценивали по диагностическому интервалу, который определяли как период от 1-го обращения пациента к врачу амбулаторного звена до морфологической верификации диагноза ММ. Продолжительность интервала представлена в виде медианы и распределения пациентов по временным категориям (рис. 3).

Медиана диагностического интервала составила 19 [7; 54] дней; у 660/1079 (61,2 %) пациентов диагноз верифицирован в течение 30 дней, у 831/1079 (77,0 %) — в течение 60 дней. Медиана по административным округам варьировала от 15 дней в Зеленоградском и Новомосковском до 46 дней в Троицком; показатели общего критерия Краскела–Уоллиса не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,589$) (табл. 11).

Распределение диагностического интервала было асимметричным (см. рис. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании охарактеризованы эпидемиологические и клинично-демографические особенности впервые диагностированной ММ среди взрослого населения Москвы в 2022–2025 гг. Отсут-

Таблица 5. Возрастная структура пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой по административным округам Москвы (2022–2025)

Table 5. Age structure of patients with newly diagnosed multiple myeloma by administrative districts of Moscow (2022–2025)

Административный округ Administrative district	n	Медиана возраста [Q ₁ ; Q ₃], лет Median age [Q ₁ ; Q ₃], years	≤65 лет, n (%) ≤65 years, n (%)	>65 лет, n (%) >65 years, n (%)
Центральный Central	107	69 [62; 76]	41 (38,3)	66 (61,7)
Северный Northern	217	68 [62; 74]	77 (35,5)	140 (64,5)
Северо-Восточный North-Eastern	190	69 [62; 74]	68 (35,8)	122 (64,2)
Восточный Eastern	161	67 [61; 74]	72 (44,7)	89 (55,3)
Юго-Восточный South-Eastern	200	67 [62; 73]	84 (42,0)	116 (58,0)
Южный Southern	223	67 [62; 73]	96 (43,0)	127 (57,0)
Юго-Западный South-Western	248	69 [61; 74]	98 (39,5)	150 (60,5)
Западный Western	200	66 [60; 73]	95 (47,5)	105 (52,5)
Северо-Западный North-Western	187	68 [62; 75]	71 (38,0)	116 (62,0)
Зеленоградский Zelenograd	39	67 [58; 74]	19 (48,7)	20 (51,3)
Новомосковский Novomoskovsky	75	67 [59; 72]	35 (46,7)	40 (53,3)
Троицкий Troitsky	42	67 [63; 73]	18 (42,9)	24 (57,1)

Примечание. Анализ включал пациентов с одновременно указанными возрастом и административным округом (n = 1889).
Note. The analysis included patients with both age and administrative district specified (n = 1889).

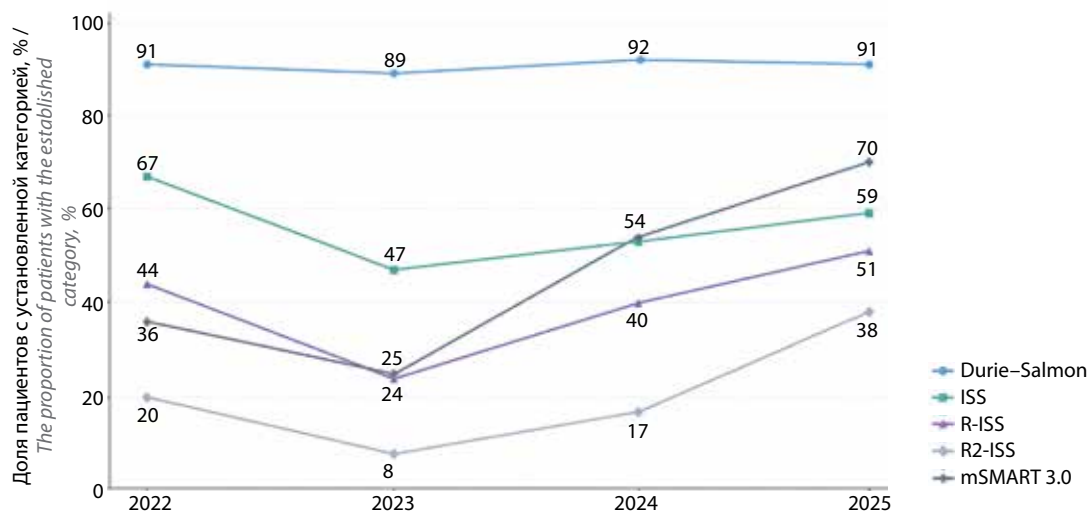


Рис. 2. Доля пациентов с доступной клинической или молекулярно-генетической категорией по годам диагностики в Москве (2022–2025). ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; R2-ISS – Международная система стадирования 2-го пересмотра; mSMART 3.0 – модель стратификации миеломы и риск-адаптированной терапии клиники Мэйо
Fig. 2. Proportion of patients with an available clinical or molecular genetic category by year of diagnosis in Moscow (2022–2025). ISS – International Staging System; R-ISS – Revised International Staging System; R2-ISS – International Staging System 2nd revision; mSMART 3.0 – Mayo Clinic Myeloma Stratification and Risk-Adapted Therapy Model

Таблица 6. Данные о стадиях заболевания и высоком цитогенетическом риске при диагностике множественной миеломы в зависимости от возраста в Москве (2022–2025)**Table 6.** Advanced disease stages and high cytogenetic risk at diagnosis of multiple myeloma depending on age in Moscow (2022–2025)

Показатель Parameter	Вся когорта, n (%) Total cohort, n (%)	≤65 лет, n (%) ≤65 years, n (%)	>65 лет, n (%) >65 years, n (%)	p
Стадии IIIA–IIIB по Durie–Salmon Durie–Salmon stages IIIA–IIIB	1029/1723 (59,7)	445/710 (62,7)	584/1013 (57,7)	0,036
Стадия III по ISS ISS stage III	500/1069 (46,8)	209/467 (44,8)	291/602 (48,3)	0,244
Стадия III по R-ISS R-ISS stage III	319/755 (42,3)	146/363 (40,2)	173/392 (44,1)	0,277
Стадии III–IV по R2-ISS R2-ISS stages III–IV	219/387 (56,6)	102/175 (58,3)	117/212 (55,2)	0,541
Высокий риск по mSMART 3.0 High-risk according to mSMART 3.0	391/877 (44,6)	177/418 (42,3)	214/459 (46,6)	0,203

Примечание. В знаменателе указано число пациентов с доступной классификацией. ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; R2-ISS – Международная система стадирования 2-го пересмотра; mSMART 3.0 – модель стратификации миеломы и риск-адаптированной терапии клиники Мэйо.

Note. The denominator indicates the number of patients with an available classification. ISS – International Staging System; R-ISS – Revised International Staging System; R2-ISS – International Staging System 2nd Revision; mSMART 3.0 – Mayo Clinic Myeloma Stratification and Risk-Adapted Therapy Model.

Таблица 7. Функциональный статус Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) при диагностике множественной миеломы в Москве, 2022–2025 гг. (n = 1899), n (%)**Table 7.** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status at diagnosis of multiple myeloma in Moscow, 2022–2025 (n = 1899), n (%)

Статус ECOG ECOG status	Вся когорта Total cohort	≤65 лет ≤65 years	>65 лет >65 years
0	87 (4,6)	50 (6,4)	37 (3,3)
1	842 (44,3)	384 (49,4)	458 (40,9)
2	626 (33,0)	238 (30,6)	388 (34,6)
3	288 (15,2)	88 (11,3)	200 (17,8)
4	56 (2,9)	18 (2,3)	38 (3,4)

Таблица 8. Данные об исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и проведение гемодиализа при диагностике множественной миеломы в Москве, 2022–2025 гг., n (%)**Table 8.** Categories of baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) and hemodialysis in patients diagnosed with multiple myeloma in Moscow, 2022–2025, n (%)

Категория Category	Вся когорта (n = 1899) Total cohort (n = 1899)	≤65 лет (n = 778) ≤65 years (n = 778)	>65 лет (n = 1121) >65 years (n = 1121)
pСКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ² eGFR ≥90 mL/min/1.73 m ²	158 (8,3)	102 (13,1)	56 (5,0)
pСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ² eGFR 60–89 mL/min/1.73 m ²	599 (31,6)	250 (32,1)	349 (31,1)
pСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ²	289 (15,2)	101 (13,0)	188 (16,8)
pСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²	205 (10,8)	68 (8,7)	137 (12,2)
pСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ² eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²	128 (6,7)	49 (6,3)	79 (7,1)
pСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² eGFR <15 mL/min/1.73 m ²	58 (3,1)	23 (3,0)	35 (3,1)
Гемодиализ Hemodialysis	181 (9,5)	77 (9,9)	104 (9,3)
pСКФ не указана eGFR not specified	281 (14,8)	108 (13,9)	173 (15,4)

Таблица 9. Иммунохимические характеристики множественной миеломы, Москва, 2022–2025 гг. (n = 1899), n (%)

Table 9. Immunochemical characteristics of multiple myeloma, Moscow, 2022–2025 (n = 1899), n (%)

Вариант/признак Variant/feature	Вся когорта Total cohort	≤65 лет ≤65 years	>65 лет >65 years
IgG	1134 (59,7)	443 (56,9)	691 (61,6)
IgA	352 (18,5)	136 (17,5)	216 (19,3)
IgM	14 (0,7)	5 (0,6)	9 (0,8)
IgD	18 (0,9)	10 (1,3)	8 (0,7)
Свободные легкие цепи в сыворотке Free light chains in serum	602 (31,7)	249 (32,0)	353 (31,5)
Белок Бенс-Джонса Bence Jones protein	716 (37,7)	315 (40,5)	401 (35,8)
Несекретирующая форма Non-secreted form	46 (2,4)	24 (3,1)	22 (2,0)

Примечание. Признаки не являются взаимоисключающими: тип тяжелой цепи может сочетаться с выявлением свободных легких цепей в сыворотке и белка Бенс-Джонса. Ig — иммуноглобулин.

Note. The features are not mutually exclusive: the heavy chain type may be combined with the detection of free light chains in the serum and Bence Jones protein. Ig — immunoglobulin.

Таблица 10. Плазмцитомы и сопутствующие плазмклеточные состояния, Москва, 2022–2025 гг. (n = 1899), n (%)

Table 10. Plasmacytomas and associated plasma cell disorders, Moscow, 2022–2025 (n = 1899), n (%)

Категория Category	Вся когорта Total cohort	≤65 лет ≤65 years	>65 лет >65 years
Нет плазмцитомы No plasmacytoma	1331 (70,1)	532 (68,4)	799 (71,3)
Костная плазмцитома Bone plasmacytoma	458 (24,1)	207 (26,6)	251 (22,4)
Экстрamedулярная плазмцитома Extramedullary plasmacytoma	82 (4,3)	26 (3,3)	56 (5,0)
Костная + экстрамедулярная Bone + extramedullary	27 (1,4)	12 (1,5)	15 (1,3)
AL-амилоидоз AL amyloidosis	31 (1,6)	10 (1,3)	21 (1,9)
POEMS	5 (0,3)	3 (0,4)	2 (0,2)
Плазмклеточный лейкоз Plasma cell leukemia	5 (0,3)	2 (0,3)	3 (0,3)
Тлеющая множественная миелома Smoldering multiple myeloma	85 (4,5)	37 (4,8)	48 (4,3)

ствие статистически значимой динамики зарегистрированной заболеваемости в течение 4-летнего периода указывает на относительную стабильность выявления и регистрации новых случаев после формирования современной системы Московского городского канцер-регистра. Более высокий возраст-стандартизованный показатель у мужчин согласуется с закономерностями, установленными в исследованиях GLOBOCAN, SEER и GBD [2–5]. Численное прео-

бладание женщин в когорте связано с большей долей женщин среди населения старших возрастных групп и не свидетельствует о более высокой заболеваемости ММ среди женщин.

По сравнению с московскими данными за 2009–2018 гг. отмечено увеличение медианы возраста при установлении диагноза с 65 до 68 лет. Одновременно ежегодное число зарегистрированных случаев увеличилось с 219–385 в 2009–2018 гг. до 439–502 в 2022–2025 гг. [10].

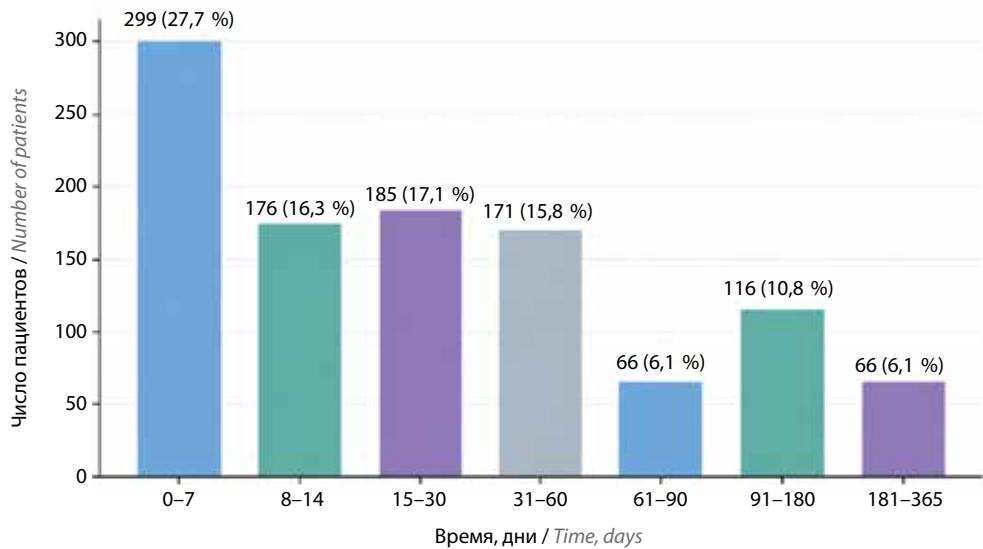


Рис. 3. Интервалы от 1-го амбулаторного обращения до морфологической верификации диагноза множественной миеломы, Москва, 2022–2025 гг. ($n = 1079$)

Fig. 3. Intervals from the first outpatient visit to morphological verification of multiple myeloma diagnosis, Moscow, 2022–2025 ($n = 1079$)

Таблица 11. Интервал от 1-го обращения за амбулаторной помощью до морфологической верификации множественной миеломы по административным округам Москвы (2022–2025)

Table 11. Interval from the first outpatient visit to morphological verification of multiple myeloma by administrative districts of Moscow (2022–2025)

Административный округ Administrative district	<i>n</i>	Медиана времени [Q_1 ; Q_3], дни Median time [Q_1 ; Q_3], days	≤30 дней, <i>n</i> (%) ≤30 days, <i>n</i> (%)	≤60 дней, <i>n</i> (%) ≤60 days, <i>n</i> (%)	>60 дней, <i>n</i> (%) >60 days, <i>n</i> (%)
Центральный Central	66	24 [6; 74]	37 (56,1)	47 (71,2)	19 (28,8)
Северный Northern	128	17 [5; 60]	79 (61,7)	96 (75,0)	32 (25,0)
Северо-Восточный North-Eastern	120	22 [6; 50]	69 (57,5)	93 (77,5)	27 (22,5)
Восточный Eastern	99	21 [8; 103]	56 (56,6)	65 (65,7)	34 (34,3)
Юго-Восточный South-Eastern	113	25 [7; 71]	61 (54,0)	81 (71,7)	32 (28,3)
Южный Southern	138	25 [8; 81]	77 (55,8)	97 (70,3)	41 (29,7)
Юго-Западный South-Western	147	21 [9; 78]	86 (58,5)	106 (72,1)	41 (27,9)
Западный Western	128	28 [10; 94]	66 (51,6)	87 (68,0)	41 (32,0)
Северо-Западный North-Western	106	20 [7; 53]	66 (62,3)	82 (77,4)	24 (22,6)
Зеленоградский Zelenograd	26	15 [10; 38]	17 (65,4)	21 (80,8)	5 (19,2)
Новомосковский Novomoskovsky	47	15 [6; 80]	29 (61,7)	34 (72,3)	13 (27,7)
Троицкий Troitsky	26	46 [20; 122]	12 (46,2)	16 (61,5)	10 (38,5)

Эти различия нельзя однозначно интерпретировать как истинный рост заболеваемости, поскольку сопоставляемые периоды различаются по возрастной структуре населения, демографическим знаменателям и организации внесения данных пациентов с ММ в канцер-регистр. В пределах методологически однородного периода 2022–2025 гг. статистически значимого изменения зарегистрированной заболеваемости не выявлено.

Возрастная структура московской когорты соответствовала эпидемиологии ММ как заболевания, распространенного преимущественно среди старших возрастных групп. Медиана возраста при установлении диагноза равнялась 68 лет и была сопоставима с данными SEER (69 лет) [5]. Более низкий показатель, зарегистрированный среди городского населения Китая, также подтверждает влияние демографической структуры, доступности диагностики, полноты регистрации и методологии стандартизации на межпопуляционные различия [6].

Согласно данным GBD 2021, с 1990 г. абсолютное число случаев ММ увеличилось более чем в 2 раза вследствие старения и роста численности населения, а также совершенствования диагностики [3, 4].

Различия в грубых коэффициентах зарегистрированной заболеваемости между административными округами не следует рассматривать как прямое доказательство территориальной вариабельности риска ММ. Округа различаются по возрастно-половой структуре населения, числу наблюдений, маршрутизации пациентов с ММ. Вместе с тем территориальный анализ имеет самостоятельное организационно-методическое значение. Сопоставление показателей по округам позволяет выявлять территории, для которых требуется проверка полноты регистрации, соблюдения маршрутизации и сроков направления пациентов в специализированные гематологические центры. Территориальные показатели могут использоваться как исходный уровень для оценки результатов организационных мероприятий, но не как самостоятельный критерий качества медицинской помощи.

Высокая доля пациентов с поздними стадиями заболевания и статусом ECOG ≥ 2 указывает на преобладание клинически выраженных форм ММ к моменту установления диагноза. Стадия III по R-ISS выявлена у 42,3 % пациентов с выполненным стадированием. Поскольку стадия по R-ISS определена у 755 (39,8 %) пациентов, полученные данные характеризуют только обследованную часть когорты и не могут быть экстраполированы на всех включенных больных. В исходной когорте преобладала II стадия по R-ISS [15].

Расширение молекулярно-генетической диагностики с 2024 г. сопровождалось увеличением доли пациентов со стратификацией по mSMART 3.0 с 36 до 70 % и по R2-ISS с 20 до 38 %. Эти изменения отражают повышение полноты современной оценки прогноза, а не изменение биологических характеристик ММ. Высокий риск по mSMART 3.0 выявлен

у 44,6 % обследованных пациентов, что превышает показатель в других клинических когортах (около 20 %) [19]. Полученное различие может быть обусловлено особенностями формирования обследованной группы в период расширения молекулярно-генетической диагностики и требует подтверждения при дальнейшем увеличении охвата пациентов с ММ.

Почечная дисфункция выявлена у 45,3 % пациентов, что согласуется с международными данными, в соответствии с которыми нарушение функции почек определяется приблизительно у половины больных впервые диагностированной ММ [20, 21]. Почечное поражение при ММ имеет многофакторный характер и может быть обусловлено воздействием моноклональных свободных легких цепей, гиперкальциемией, дегидратацией, инфекционными осложнениями и нефротоксичной терапией. У пациентов старшего возраста существенный вклад также вносят предшествующая хроническая болезнь почек и сопутствующие заболевания. В условиях регистрового исследования исходная рСКФ является объективным показателем степени нарушения функции почек [20–22].

Гемодиализ проводили 9,5 % пациентов. Этот показатель превышает среднюю частоту около 5 %, представленную в международных исследованиях, но соответствует диапазону значений, приведенному для отдельных когорт пациентов с почечной недостаточностью [21]. Полученный результат указывает на значительную долю тяжелого почечного поражения к моменту установления диагноза. Вместе с тем для его клинической интерпретации необходимо учитывать причину почечной недостаточности, сроки начала и продолжительность заместительной почечной терапии. С учетом неотложного характера почечного поражения при ММ необходимо обеспечить своевременное определение вовлеченных свободных легких цепей, раннюю консультацию гематолога и незамедлительное начало противоопухолевой терапии ММ [20–22].

Медиана периода от 1-го обращения за амбулаторной медицинской помощью до морфологической верификации диагноза составила 19 дней; у 61,2 % пациентов диагноз был подтвержден в течение 30 дней. Различия диагностического интервала между округами не достигли статистической значимости. Вместе с тем у 16,9 % пациентов продолжительность диагностического этапа превышала 90 дней. Для этой группы необходим отдельный анализ данных первичной документации с оценкой клинических проявлений заболевания, последовательности лабораторных и инструментальных исследований и переходов между медицинскими организациями. С организационной точки зрения именно доля пациентов с длительным диагностическим интервалом, а не только его медиана может использоваться для определения приоритетных направлений улучшения маршрутизации пациентов с ММ.

Результаты настоящего исследования следует интерпретировать независимо от ранее опубликованных

данных анализа клинической базы МКНИЦ Больница 52 за 2022–2025 гг. [23]. Московский городской канцер-регистр предназначен для популяционной регистрации случаев и расчета эпидемиологических показателей, тогда как клиническая база специализированного центра содержит более подробные сведения о лечении и исходах. Совпадение периода наблюдения не устраняет различий в принципах формирования когорт и не позволяет проводить прямое сопоставление показателей.

Полученные данные позволяют определить направления дальнейшего развития Московского городского канцер-регистра: стандартизацию территориальных показателей, контроль диагностических интервалов, унификацию молекулярно-генетических данных и детализацию почечного поражения. Реализация этих мер повысит аналитическую ценность регистра для эпидемиологического мониторинга и принятия организационных решений в системе специализированной онкогематологической помощи.

Заключение

На основе данных Московского городского канцер-регистра и официальных демографических пока-

зателей представлена популяционная характеристика впервые диагностированной ММ среди взрослого населения Москвы в 2022–2025 гг. В течение исследуемого периода показатель зарегистрированной заболеваемости существенно не изменялся, при этом после стандартизации по возрасту он был выше у мужчин. Проведен комплексный анализ возрастнo-половых и территориальных особенностей заболеваемости, функционального состояния пациентов, почечной функции, стадий заболевания, категорий цитогенетического риска и продолжительности периода от 1-го обращения к врачу амбулаторного звена до морфологической верификации диагноза. Увеличение доли пациентов с доступными категориями по mSMART 3.0 и стадиями по R2-ISS свидетельствует о расширении молекулярно-генетического обследования и внедрении современных систем стратификации риска в клиническую практику. Дальнейшее накопление данных городского канцер-регистра позволит оценить долгосрочную динамику заболеваемости, совершенствовать мониторинг диагностической маршрутизации и определять направления развития специализированной онкогематологической помощи в Москве.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: cancer today. Multiple myeloma fact sheet. GLOBOCAN 2022. Lyon: IARC, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/> (accessed 12.07.2026)
2. Mafrá A., Laversanne M., Marcos-Gragera R. et al. The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045. *J Natl Cancer Inst* 2025;117(5):907–14. DOI: 10.1093/jnci/djae321
3. Zhuge L., Lin X., Fan Z. et al. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Front Public Health* 2025;13:1527198. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1527198
4. Diao X., Ben T., Cheng S. et al. Global, regional, and national multiple myeloma burden from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health* 2025;25(1):1054. DOI: 10.1186/s12889-025-22240-2
5. National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: myeloma. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed 12.07.2026)
6. Wang S., Xu L., Feng J. et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis. *Front Oncol* 2020;9:1513. DOI: 10.3389/fonc.2019.01513
7. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2024 г: статистический бюллетень. М.: Росстат, 2024.
Federal State Statistics Service. Population of the Russian Federation by sex and age as of January 1, 2024: statistical bulletin. Moscow: Rosstat, 2024. (In Russ.).
8. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области (Мосстат). Москва в цифрах 2024: краткий статистический сборник. М.: Мосстат, 2025.
Territorial Office of the Federal State Statistics Service for Moscow and the Moscow Region (Mosstat). Moscow in figures 2024: a brief statistical digest. Moscow: Mosstat, 2025. (In Russ.).
9. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области (Мосстат). Оценка численности постоянного населения г. Москвы по состоянию на 1 января 2025 г. и в среднем за 2024 г. М.: Мосстат, 2025.
Territorial Office of the Federal State Statistics Service for Moscow and the Moscow Region (Mosstat). Estimated permanent population of Moscow as of January 1, 2025, and annual average population for 2024. Moscow: Mosstat, 2025. (In Russ.).
10. 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
11. Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ от 02.07.2020 № 677 «О ведении Московского городского канцер-регистра». Moscow Healthcare Department. Order No. 677 dated July 2, 2020, “On the Procedure for Maintaining the Moscow City Cancer Registry.” (In Russ.).
12. Dinmohamed A.G., Visser O., Verhoeven R.H.A. et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic

- in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020;21(6):750–1. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5
13. Von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Prev Med* 2007;45(4):247–51. DOI: 10.1016/j.ypmed.2007.08.012
 14. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
 15. 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
 16. 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. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3406–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02614
 17. 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
 18. Turesson I., Björkholm M., Blimark C.H. et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol* 2018;101(2):237–44. DOI: 10.1111/ejh.13083
 19. Medhekar R., Ran T., Fu A.Z. et al. Real-world patient characteristics and treatment outcomes among nontransplanted multiple myeloma patients who received Bortezomib in combination with Lenalidomide and Dexamethasone as first line of therapy in the United States. *BMC Cancer* 2022;22(1):901. DOI: 10.1186/s12885-022-09980-9
 20. 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
 21. Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel)* 2016;1(4):241–57. DOI: 10.1159/000442511
 22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117–314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
 23. Мисюрина 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: 10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50
- 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: 10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50

Вклад авторов

Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;
Е.Н. Зотина, Н.Г. Чернова, Г.А. Дудина, Т.Н. Толстых, Н.А. Бодунова, Н.В. Опарина, А.В. Мисюрин, А.А. Солодовник, А.С. Мкртчян, Е.А. Барях, А.Б. Макешова, Д.С. Марьин, В.Н. Якимец, Д.С. Поляков, Р.Ш. Бадаев, О.А. Рукавицын, П.А. Зейналова, С.В. Семочкин, Е.А. Мамаева, Д.Ю. Шибанова, К.Д. Капланов, И.С. Власов, Т.А. Семина, С.М. Гаджиева: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка 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, N.G. Chernova, G.A. Dudina, T.N. Tolstykh, N.A. Bodunova, N.V. Oparina, A.V. Misyurin, A.A. Solodovnik, A.S. Mkrtychyan, E.A. Baryakh, A.B. Makeshova, D.S. Maryin, V.N. Yakimets, D.S. Polyakov, R.Sh. Badaev, O.A. Rukavitsyn, P.A. Zeynalova, S.V. Semochkin, E.A. Mamaeva, D.Yu. Shibanova, K.D. Kaplanov, I.S. Vlasov, T.A. Semina, S.M. Gadzhieva: providing research materials, data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
Н.Г. Чернова / N.G. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>
Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Н.А. Бодунова / N.A. Bodunova: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>
Н.В. Опарина / N.V. Oparina: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>
А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-0558-8969>
А.А. Солодовник / A.A. Solodovnik: <https://orcid.org/0000-0001-8399-057X>
А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtychyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>
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>
В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
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>
О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
Е.А. Мамаева / E.A. Mamaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6350-2847>
Д.Ю. Шибанова / D.Yu. Shibanova: <https://orcid.org/0009-0006-3485-7020>
К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>
И.С. Власов / I.S. Vlasov: <https://orcid.org/0009-0004-4865-2064>
Т.А. Семина / T.A. Semina: <https://orcid.org/0009-0007-6301-5516>
С.М. Гаджиева / S.M. Gadzhieva: <https://orcid.org/0009-0008-3455-493X>

Конфликт интересов. О.А. Рукавицын, П.А. Зейналова и С.В. Семочкин являются членами редакционной коллегии журнала «Онкогематология», но не имеют отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. O.A. Rukavitsyn, P.A. Zeynalova and S.V. Semochkin are members of the editorial board of the Oncohematology journal, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The other 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» Минздрава России (протокол № 03/0323 от 23.03.2023).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department (protocol No. 03/2023 dated March 23, 2023).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-38-48>

Субоптимальные результаты химиотерапевтических протоколов 1-й линии терапии распространенных стадий классической лимфомы Ходжкина

М.И. Ахмедов^{1,2}, П.А. Зейналова^{3,4}, М.А. Вернюк¹, А.А. Тарасенкова^{1,5}, С.В. Семочкин^{1,6}, Л.С. Хайруллина¹, А.М. Червонцева¹, И.В. Черкашина¹, В.В. Лунин¹, М.М. Давыдов^{4,7}, А.А. Феденко¹, А.Д. Каприн^{1,5}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁷АНОО ВО «Медицинский университет МГИМО-МЕД»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 111

Контакты: Мобил Илгарович Ахмедов mobilakhmedov@gmail.com

Введение. Несмотря на высокую эффективность химиотерапевтических протоколов при лимфоме Ходжкина (ЛХ), у значительной части пациентов (около 20 %) констатируют рецидив или рефрактерное к 1-й линии терапии течение заболевания.

Цель исследования – историческая оценка эффективности и токсичности наиболее часто применяемых химиотерапевтических протоколов терапии распространенных стадий ЛХ в условиях 1 центра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты старше 18 лет с распространенной стадией ЛХ ($n = 107$), которым проводили терапию в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в период 2019–2024 гг.

Результаты. Из 107 пациентов 86 получали терапию в режиме BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) или подобном; 21 пациент – в режиме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винорелбин, дакарбазин). Частота общего ответа после окончания терапии составила 93,5 %, полного метаболического ответа – 92,5 %. При медиане времени наблюдения 26 (10–44) мес общая выживаемость составила 98,1 %, беспрогрессивная – 78,5 %. По результатам эксплоративного анализа подгрупп выявлено отрицательное влияние высокого значения по Международному прогностическому индексу (отношение рисков 1,13; 95 % доверительный интервал 2,60–6,02; $p = 0,03$), наличия экстранодальных очагов (отношение рисков 5,67; 95 % доверительный интервал 1,66–19,09; $p = 0,006$) и поражения костного мозга (отношение рисков 3,19; 95 % доверительный интервал 1,18–8,61; $p = 0,02$) на беспрогрессивную выживаемость. Токсичность была сопоставима между терапевтическими группами, однако BEACOPP-подобные режимы сопровождалась большей гематологической токсичностью.

Заключение. Наиболее распространенные протоколы химиотерапии позволяют достичь только субоптимального онкологического контроля распространенных стадий ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, BEACOPP, ABVD

Для цитирования: Ахмедов М.И., Зейналова П.А., Вернюк М.А. и др. Субоптимальные результаты химиотерапевтических протоколов 1-й линии терапии распространенных стадий классической лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2026;21(3):38–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-38-48>

Suboptimal outcomes of first-line chemotherapeutic regimens for advanced stages of classical Hodgkin lymphoma

M.I. Akhmedov^{1,2}, P.A. Zeynalova^{3,4}, M.A. Vernyuk¹, A.A. Tarasenkova^{1,5}, S.V. Semochkin^{1,6}, L.S. Khayrullina¹, A.M. Chervontseva¹, I.V. Cherkashina¹, V.V. Lunin¹, M.M. Davydov^{4,7}, A.A. Fedenko¹, A.D. Kaprin^{1,5}

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

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

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

⁵RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁷Medical University MGIMO-MED; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Mobil Ilragovich Akhmedov mobilakhmedov@gmail.com

Background. Despite high efficacy of chemotherapy in Hodgkin lymphoma (HL), a substantial proportion of patients (about 20 %) still experience relapse or refractory disease. This study was aimed to analyze efficacy and toxicity of most widely-used chemotherapy regimens for advanced-stage HL at a single center.

Materials and methods. The retrospective analysis included adult patients with advanced-stage HL ($n = 107$) who received treatment at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, between 2019 and 2024.

Results. Of the 107 patients, 86 received BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) or a BEACOPP-like regimen, and 21 received ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinorelbine, dacarbazine). The overall response rate after completion of therapy was 93.5 %, and the complete metabolic response rate was 92.5 %. With a median follow-up of 26 (10–44) months, overall survival was 98.1 %, and progression-free survival was 78.5 %. Exploratory subgroup analysis showed a negative impact on progression-free survival of a high International Prognostic Score value (hazard ratio 1.13; 95 % confidence interval 2.60–6.02; $p = 0.03$), presence of extranodal lesions (hazard ratio 5.67; 95 % confidence interval 1.66–19.09; $p = 0.006$), and bone marrow involvement (hazard ratio 3.19; 95 % confidence interval 1.18–8.61; $p = 0.02$). Toxicity was comparable between treatment groups, although BEACOPP-like regimens were associated with higher hematologic toxicity.

Conclusion. The most commonly used chemotherapy protocols for advanced-stage HL provide only suboptimal disease control in this setting.

Keywords: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, BEACOPP, ABVD

For citation: Akhmedov M.I., Zeynalova P.A., Vernyuk M.A. et al. Suboptimal outcomes of first-line chemotherapeutic regimens for advanced stages of classical Hodgkin lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):38–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-38-48>

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное новообразование лимфатической системы, характеризующееся наличием гигантских клеток Березовского—Рид—Штернберга и выраженным воспалительным инфильтратом, что определяет ее уникальную биологию. Классическая ЛХ составляет 95 % случаев данного образования и характеризуется бимодальным пиком распределения возрастного пика заболеваемости, 1-й из которых приходится на период 20–30 лет, а 2-й проявляется в группе старше 55 лет. Распространенные стадии выявляются у 60–70 % пациентов при дебюте, характеризуются массивной лимфаденопатией, экстранодальным поражением и менее благоприятным прогнозом [1, 2].

Эволюция лечения ЛХ прошла путь от радикальной лучевой терапии до химиотерапевтических протоколов: МОРР (хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), разработанного в 1960-е годы, ABVD (доксорубин, блеомицин, винорелбин, дакарбазин), представленного в 1975 г., BEACOPP и его производных (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофос-

фамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), эффективность которых была продемонстрирована в 1990-е годы Немецкой группой изучения ЛХ (German Hodgkin Study Group, GHSG) [3–6].

Несмотря на высокую эффективность химиотерапевтических протоколов, обеспечивающих излечение 80–90 % больных ЛХ, у значительной части пациентов (около 20 %) констатируют рецидив или рефрактерное к 1-й линии терапии течение заболевания [7]. При сравнении 2 наиболее распространенных режимов BEACOPP и его производных демонстрировали увеличение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) по сравнению с ABVD, однако традиционно сопровождалась высокой токсичностью и не улучшали показателей общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ABVD [8–10]. К тому же применение режима BEACOPP оказывало отрицательное влияние на фертильность и сопровождалось высокой частотой вторых опухолевых заболеваний [11, 12].

Цель исследования — историческая оценка эффективности и токсичности химиотерапевтических протоколов лечения распространенных стадий ЛХ в условиях 1 центра.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены пациенты старше 18 лет с распространенной стадией ЛХ согласно классификации GHSG: ПВ с массивным поражением средостения ($\geq 1/3$ поперечного размера средостения либо ≥ 10 см в максимальном измерении) и/или экстранодальным поражением; стадии III и IV независимо от других факторов риска. Пациентам проводили терапию в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии в период 2019–2024 гг. Все пациенты перед началом терапии подписывали информированное добровольное согласие. Проведение ретроспективного анализа одобрено независимым советом по этике МНИОИ им. П.А. Герцена (выписка № 1192 из протокола № 133 от 30.01.2026).

Большинству пациентов в качестве 1-й линии терапии в соответствии с российскими клиническими рекомендациями проводили протокол BEACOPP-14 или подобные ему режимы (BEACOPPesc и EACOPP-14). Больным старшей возрастной группы (≥ 60 лет) и/или с низким (0–2) показателем Международного прогностического индекса (International Prognostic Score IPS) по решению онкологического консилиума проводили терапию в режиме ABVD. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов было обязательным при проведении BEACOPP-подобных режимов терапии и оставалось на усмотрение лечащего врача в соответствии с клинической ситуацией при проведении ABVD. Всем пациентам на протяжении лечения проводили сопроводительную терапию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.

Перед началом терапии всем пациентам в рамках первичного стадирования ЛХ проводили позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела. Исследование повторяли через 2 курса (ПЭТ-2) и по окончании терапии в рамках оценки ответа на проведенное лечение. В качестве критериев оценки использовали классификацию критериев ответа на терапию лимфом Lugano 2014 [13]. При наличии единичных очагов $> 2,5$ см после окончания лечения, в том числе метаболически активных, проводили лучевую терапию с суммарной очаговой дозой 30–36 Гр.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 23. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, количественных признаков — медианами. При анализе взаимосвязи категориальных признаков использовали тесты χ^2 или Фишера в зависимости от размерности таблиц сопряженности. Различия в распределениях непрерывных переменных проанализированы с помощью метода Манна–Уитни. Для оценки ОВ и БПВ использовали метод Каплана–Майера, для оценки различий — *log-rank*-тест. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безоши-

бочного прогноза 95 % ($p < 0,05$). Для эксплоративного подгруппового анализа факторов, потенциально влияющих на БПВ, использовали регрессионную модель Кокса.

Результаты

В ретроспективный анализ включены 107 пациентов: 58 (54,2 %) мужчин и 49 (45,8 %) женщин. Медиана возраста составила 36 (18–74) лет. За исключением 1 случая, у всех пациентов диагностировали ЛХ с нодулярным склерозом. У 58 (54,2 %) пациентов на момент диагностики констатировали IV стадию заболевания; у 88 (82,2 %) имели место В-симптомы; в 97 (90,7 %) случаях выявили более 3 зон опухолевого поражения; в 73 (68,2 %) — увеличение скорости оседания эритроцитов; у 31 (29,0 %) пациента обнаружено массивное поражение средостения; у 62 (57,9 %) — экстранодальное поражение; вовлечение костного мозга документировано у 10 (9,3 %) пациентов. Среди 107 включенных в анализ пациентов 86 получали терапию в BEACOPP-подобном режиме: BEACOPP-14 ($n = 80$), BEACOPPesc ($n = 2$), EACOPP-14 ($n = 4$). Режим ABVD использовали в качестве 1-й линии терапии у 21 пациента. Характеристики пациентов в зависимости от проведенного лечения представлены в табл. 1.

Промежуточная ПЭТ/КТ после 2 курсов терапии выполнена 105 (98,1 %) пациентам. Частота общего ответа после 2 курсов терапии составила 100 % (рис. 1, а). У 71 (67,6 %) пациента констатировали достижение полного метаболического ответа после 2 курсов терапии, включая 55 (66,5 %) пациентов в группе BEACOPP и 16 (76,5 %) — в группе ABVD. Частичный метаболический ответ достигнут у 34 (32,3 %) пациентов, из них 29 (34,5 %) — в группе BEACOPP и 5 (23,8 %) — в группе ABVD. Частота общего ответа после окончания терапии составила 93,5 %, полный метаболический ответ документирован у 92,5 % пациентов. Данные о глубине ответа согласно критериям Deauville после 2 курсов и по окончании терапии представлены на рис. 1, б. Среди 8 (7,5 %) пациентов вне полного метаболического ответа по окончании терапии у 6 констатировано прогрессирование заболевания, у 1 — достижение частичного метаболического ответа, еще у 1 — стабилизация заболевания. Лучевую терапию проводили 6 (5,6 %) пациентам, из них 1 — с частичным ответом по окончании терапии, 5 — в консолидирующих целях.

При медиане времени наблюдения 26 (10–44) мес ОВ составила 98,1 % (рис. 2, а). Один пациент умер вследствие прогрессии ЛХ на фоне терапии в режиме BEACOPP-14 на сроке 9 мес после начала терапии; вторая пациентка скончалась вследствие развития 2-го онкологического заболевания в полной ремиссии ЛХ. БПВ в общей когорте составила 78,5 % (рис. 2, б). Не получено статистически значимых различий в БПВ в зависимости от протокола терапии, возраста и результатов промежуточной ПЭТ/КТ (рис 2, в, г, е). БПВ

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	BEACOPP* (n = 86)	ABVD (n = 21)	Всего (n = 107) Total (n = 107)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	36 (18–63)	36 (19–74)	36 (18–74)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	44 (51,2)	14 (66,7)	58 (54,2)
женский female	42 (48,8)	7 (33,3)	49 (45,8)
Гистологический вариант, n (%): Histological variant, n (%):			
нодулярный склероз nodular sclerosis	86 (100)	20 (95,2)	106 (99,1)
смешанноклеточный mixed cell	0	1 (4,8)	1 (0,9)
Стадия, n (%): Stage, n (%):			
IIВ	18 (20,9)	6 (28,6)	24 (22,4)
III	18 (20,9)	7 (33,3)	25 (23,4)
IV	50 (58,2)	8 (38,1)	58 (54,2)
В-симптомы, n (%) B-symptoms, n (%)	74 (86,0)	14 (66,6)	88 (82,2)
≥3 зон поражения, n (%) ≥3 affected areas, n (%)	78 (90,7)	19 (90,5)	97 (90,7)
Медиана скорости оседания эритроцитов (диапазон), мм/ч Median erythrocyte sedimentation rate (range), mm/h	45 (2–120)	46 (4–116)	45 (2–116)
Увеличение скорости оседания эритроцитов, n (%) Increased erythrocyte sedimentation rate, n (%)	60 (69,8)	13 (61,9)	73 (68,2)
Массивное поражение средостения, n (%) Massive mediastinal involvement, n (%)	29 (33,7)	2 (9,5)	31 (29,0)
Bulky >10 см, n (%) Bulky >10 cm, n (%)	24 (27,9)	1 (4,8)	25 (23,4)
Bulky >5 см, n (%) Bulky >5 cm, n (%)	38 (44,2)	2 (9,5)	40 (37,4)
Экстранодальное поражение, n (%) Extranodal involvement, n (%)	52 (60,5)	10 (47,6)	62 (57,9)
Поражение костного мозга, n (%) Bone marrow involvement, n (%)	9 (10,5)	1 (4,8)	10 (9,3)
Статус вируса Эпштейна–Барр, n (%): Epstein–Barr virus status, n (%):			
исследован tested	59 (68,6)	15 (71,4)	74 (69,2)
положительный positive	8 (13,6)	2 (9,5)	10 (13,5)
Сумма баллов по Международному прогностическому индексу, n (%): International Prognostic Index score, n (%):			
0–2	48 (55,8)	16 (76,2)	64 (59,8)
3–7	38 (44,2)	5 (23,8)	43 (40,2)

*Включая BEACOPPesc (n = 2) и EACOPP-14 (n = 4).

Примечание. Bulky – массивное поражение.

*Including BEACOPPesc (n = 2) и EACOPP-14 (n = 4).

Note. Bulky – massive lesion.

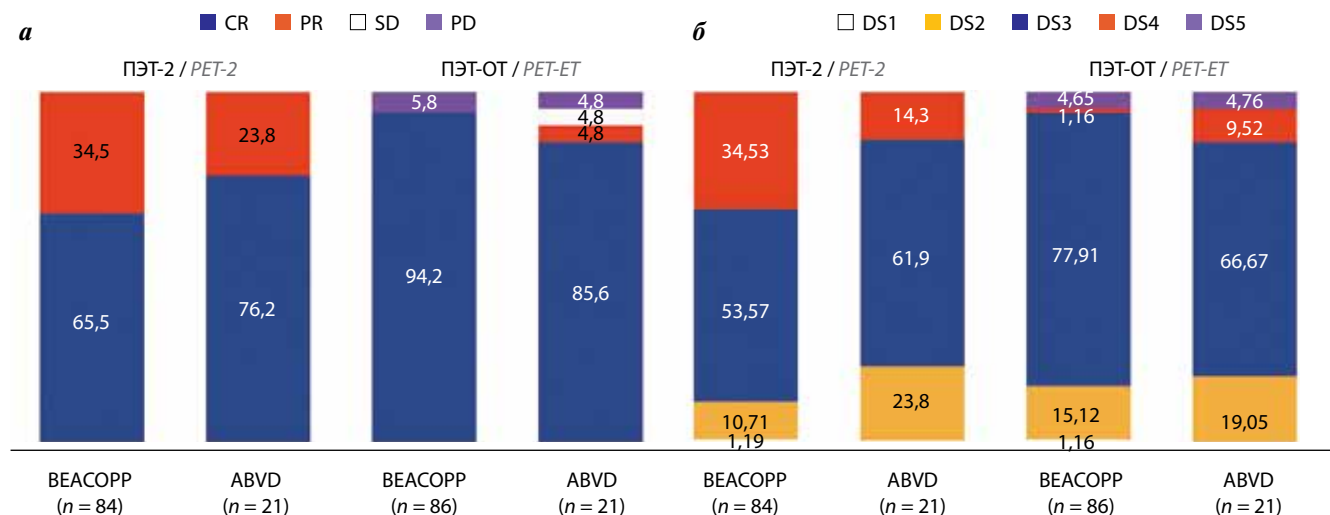


Рис. 1. Общий ответ (а) и глубина ответа согласно критериям Deauville (б) после 2 курсов и по окончании терапии (ОТ), %. ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; CR – полная ремиссия; PR – частичная ремиссия; SD – стабилизация заболевания; PD – прогрессирование заболевания; DS – баллы по шкале Deauville

Fig. 1. Overall response (a) and depth of response according to Deauville criteria (b) after two courses and at the end of therapy (ET), %. PET – positron emission tomography combined with computed tomography; CR – complete remission; PR – partial remission; SD – disease stabilization; PD – disease progression; DS – points according to the Deauville scale

была значимо ниже при высоких показателях IPS (3–7): 66,1 % против 85,5 % при 0–2 ($\log\text{-rank } p = 0,019$) (рис. 2, д); при IV стадии: 68,4 % против 82,9 и 95,2 % при IIВ и III стадиях соответственно ($\log\text{-rank } p = 0,024$) (рис. 2, ж); при наличии экстранодальных очагов: 66,9 % против 92,8 % ($\log\text{-rank } p = 0,015$) (рис. 2, з); при поражении костного мозга: 50,0 % против 80,8 % ($\log\text{-rank } p = 0,015$) (рис. 2, у). По результатам эксплоративного анализа подгрупп подтверждено отрицательное влияние высокого значения по IPS (отношение рисков (ОР) 1,13; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,60–6,02; $p = 0,03$), наличия экстранодальных очагов (ОР 5,67; 95 % ДИ 1,66–19,09; $p = 0,006$) и поражения костного мозга (ОР 3,19; 95 % ДИ 1,18–8,61; $p = 0,02$) на БПВ (рис. 3).

Из 23 (78,5 %) пациентов с констатированным рецидивом после 1-й линии химиотерапии 2 (8,7 %) пациентам проводили 2-ю линию иммунохимиотерапии с включением анти-CD30-иммуноконъюгата; 4 (17,4 %) – с включением PD-1-ингибиторов; 4 (17,4 %) пациентам в консолидирующих целях удалось выполнить трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Рецидив после 2-й линии терапии констатирован у 6 из 23 пациентов, из которых 4 (66,7 %) получали 3-ю линию терапии с включением анти-CD30-иммуноконъюгата; 3 (50 %) – с включением PD-1-ингибиторов; 2 (33,3 %) пациентам в консолидирующих целях выполнена ауто-ТГСК (табл. 2).

Результаты анализа непосредственной токсичности представлены в табл. 3. BEACOPP-подобные режимы сопровождалась большей гематологической токсичностью по сравнению с режимом ABVD; печеночная токсичность и частота периферической нейропатии были сопоставимы между группами. У 1 пациентки,

получавшей терапию в режиме ABVD, констатировано 2-е злокачественное образование – плоскоклеточный рак головы и шеи (сведений о проводимой терапии нет). Среди 44 женщин до 50 лет на момент установления диагноза у 10 (22,7 %) в ходе наблюдения констатирована инфертильность вследствие естественной ($n = 4$) или индуцированной химиотерапией ($n = 6$) менопаузы; у 7 пациенток отмечена сохранная репродуктивная функция (достаточный овариальный резерв, целевые уровни половых гормонов в крови), из них 2 пациентки реализовали фертильный потенциал; 27 пациенток не представили данных. Из 58 мужчин, включенных в анализ, только 8 проведен анализ спермограммы, из них у 6 пациентов отмечено снижение или утрата фертильной функции, а у 2 пациентов фертильная функция сохранена.

Обсуждение

Настоящее ретроспективное исследование охватывало современный период (2019–2024) с длительным наблюдением, результаты продемонстрировали реальную клиническую практику использования наиболее популярных схем химиотерапии распространенных стадий ЛХ в России. Несмотря на высокие показатели ОВ и только 1 летальный исход, связанный с прогрессированием ЛХ, БПВ составила только 78,5 %, при этом 87 % (20 из 23 случаев с констатированным рецидивом) пациентов являлись потенциальными кандидатами на выполнение ауто-ТГСК во 2-й линии терапии. Тем не менее ауто-ТГСК выполнена только 6 (26 %) пациентам. Полученные результаты демонстрируют субоптимальный онкологический контроль при использовании химиотерапевтических схем в 1-й линии терапии распространенных стадий ЛХ, который

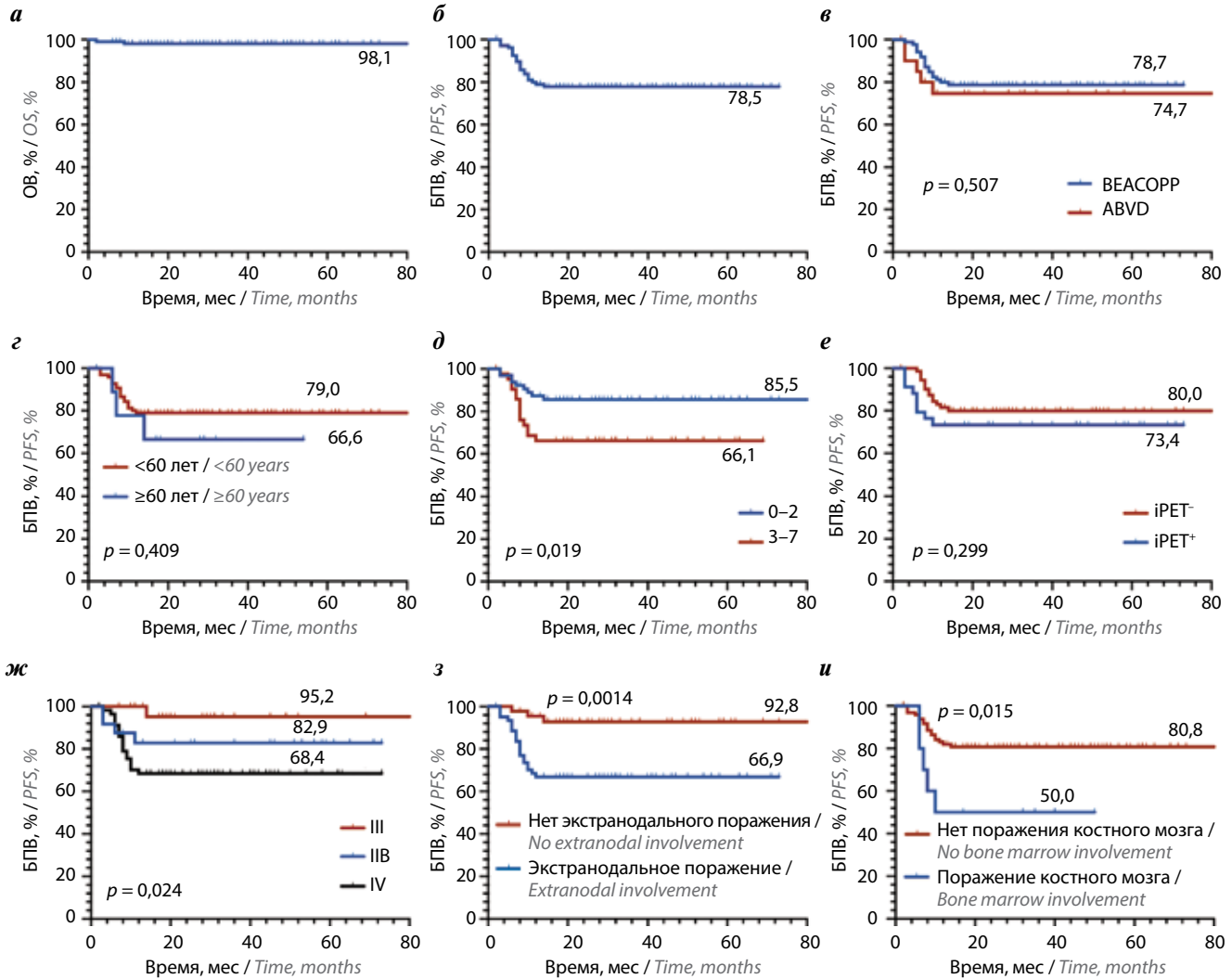


Рис. 2. Показатели выживаемости по результатам терапии лимфомы Ходжкина: а – общая выживаемость (ОВ); б – безрегрессивная выживаемость (БПВ); в – БПВ в зависимости от типа проводимой терапии; г – БПВ в зависимости от возраста; д – БПВ в зависимости от значения по Международному прогностическому индексу; е – БПВ в зависимости от промежуточных результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (iPET); ж – БПВ в зависимости от стадии; з – БПВ в зависимости от наличия экстранодального поражения; и – БПВ в зависимости от поражения костного мозга

Fig. 2. Survival rates based on treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: а – overall survival (OS); б – progression-free survival (PFS); в – PFS depending on therapy type; г – PFS depending on age; д – PFS depending on the international prognostic index score; е – PFS depending on interim results of positron emission tomography combined with computed tomography (iPET); ж – PFS depending on stage; з – PFS depending on extranodal involvement; и – PFS depending on bone marrow involvement

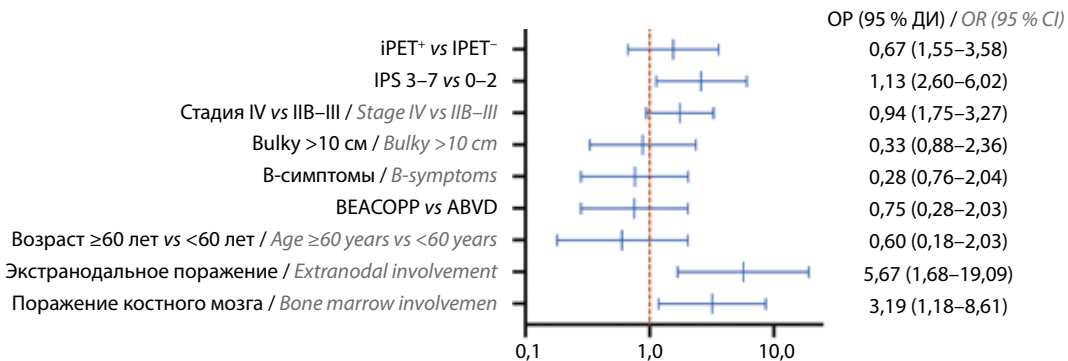


Рис. 3. Результаты эксплоративного подгруппового анализа факторов риска, влияющих на безрегрессивную выживаемость. iPET – промежуточная позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; IPS – Международный прогностический индекс; bulky – массивное поражение; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Exploratory subgroup analysis of risk factors affecting progression-free survival. iPET – interim positron emission tomography combined with computed tomography; IPS – International Prognostic Index; bulky – massive lesion; OR – odds ratio; CI – confidence interval

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от констатации рецидива

Table 2. Comparative characteristics of patients depending on the relapse diagnosis

Показатель Parameter	Рецидив (n = 23) Relapse (n = 23)	Нет рецидива (n = 84) No relapse (n = 84)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	36 (18–74)	36 (19–63)	0,801
Возраст, n (%): Age, n (%): ≥60 лет ≥60 years <60 лет <60 years	3 (13,0) 20 (87,0)	7 (8,3) 77 (91,7)	0,445
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	14 (60,9) 9 (39,1)	38 (45,2) 46 (54,8)	0,240
Стадия, n (%): Stage, n (%): IIВ III IV	4 (17,4) 1 (4,3) 18 (78,3)	20 (23,8) 24 (28,6) 40 (47,6)	0,018
В-симптомы, n (%) B-symptoms, n (%)	18 (78,3)	70 (83,3)	0,551
≥3 зон поражения, n (%) ≥3 affected areas, n (%)	22 (95,7)	75 (89,3)	0,686
Увеличение скорости оседания эритроцитов, n (%) Increased erythrocyte sedimentation rate, n (%)	17 (73,9)	67 (79,8)	0,674
Массивное поражение средостения, n (%) Massive mediastinal involvement, n (%)	6 (26,1)	25 (29,8)	0,801
Bulky >10 см, n (%) Bulky >10 cm, n (%)	5 (21,7)	20 (23,8)	0,835
Экстранодальное поражение, n (%) Extranodal involvement, n (%)	20 (87,0)	42 (50,0)	0,002
Поражение костного мозга, n (%) Bone marrow involvement, n (%)	5 (21,7)	5 (6,0)	0,036
Сумма баллов по Международному прогностическому индексу, n (%): International Prognostic Index score, n (%): 0–2 3–7	9 (39,1) 14 (60,9)	55 (65,5) 29 (34,5)	0,031
Схема терапии, n (%): Treatment regimen, n (%): BEACOPP ABVD	18 (78,3) 5 (21,7)	68 (81,0) 16 (19,0)	0,772
ПЭТ-2-положительный статус, n (%) PET-2 positive status, n (%)	9 (39,1)	25 (29,8)	0,495

Примечание. Bulky – массивное поражение; ПЭТ-2 – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после 2 курсов терапии.

Note. Bulky – massive lesion; PET-2 – positron emission tomography combined with computed tomography, after two therapy courses.

Таблица 3. Непосредственная и отдаленная токсичность проводимой терапии, n (%)

Table 3. Immediate and late therapy toxicity, n (%)

Показатель Parameter	BEACOPP (n = 86)	ABVD (n = 21)
Анемия III–IV степеней Anemia grades III–IV	15 (17,4)	1 (4,8)
Тромбоцитопения III–IV степеней Thrombocytopenia grades III–IV	3 (3,5)	0
Нейтропения III–IV степеней Neutropenia grades III–IV	57 (66,3)	5 (23,8)
Периферическая нейропатия Peripheral neuropathy	10 (11,6)	3 (14,3)
Печеночная токсичность III–IV степеней Liver toxicity grades III–IV	20 (23,3)	4 (19,0)
Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Use of granulocyte colony-stimulating factor	86 (100)	7 (33,3)
Вторые опухоли Second tumors	0	1 (4,8)

сопровождается необходимостью проведения 2-й линии терапии с включением ауто-ТГСК, что в ряде случаев ведет к снижению радикальности последующих линий терапии, в том числе вследствие выхода пациента из-под наблюдения.

Долгое время стандартами 1-й линии терапии распространенных стадий ЛХ в зависимости от географического региона являлись режимы ABVD или BEACOPP и ему подобные. Несмотря на куративный потенциал, среди больных распространенной стадией примерно у 20 % констатировали рецидив или рефрактерное к 1-й линии терапии течение заболевания; результаты настоящего анализа подтверждают эту тенденцию [7]. Для повышения эффективности и снижения токсичности разработаны ПЭТ-адаптированные протоколы, позволяющие деэскалировать противоопухолевую терапию при достижении раннего полного метаболического ответа. В исследовании RATHL продемонстрирована возможность достижения ранней полной ремиссии с использованием режима ABVD/AVD, позволяющей преодолеть отрицательное влияние показателей по IPS на выживаемость. Тем не менее незакрытым оставался вопрос крайне неудовлетворительных результатов в ПЭТ-2-положительной группе даже при дальнейшей эскалации до BEACOPP-подобных режимов, а 3-летняя БПВ в данной группе составила 67,5 % [14]. В том числе в связи с этим GHSG инициировала исследование HD18, результаты которого продемонстрировали нивелирование отрицательной

предиктивной роли ПЭТ-2-положительности при использовании режима BEACOPPesc, отсутствие преимуществ при инкорпорации ритуксимаба, а также возможность безопасной деэскалации терапии до 4 курсов BEACOPPesc в ПЭТ-2-отрицательной когорте [15]. Тем не менее токсичность по-прежнему оставалась значимым лимитирующим фактором широкого применения протокола BEACOPPesc. Для дальнейшего поиска оптимального баланса эффективности и токсичности инициировано исследование ANH2011, в котором показаны идентичные результаты в стандартной (BEACOPPesc) и ПЭТ-адаптированной группе: 5-летняя БПВ составила 86,2 % против 85,7 % соответственно [16]. В России в рамках оптимизации терапии распространенных стадий ЛХ опубликованы результаты протокола «ЛХМосква1–3» по оценке эффективности и безопасности протокола EACOPP-14: 4-летняя БПВ составила 88,2 % [17].

Другой подход к снижению токсичности терапии с потенциальным увеличением ее эффективности связан с инкорпорацией высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Результаты 6-летнего наблюдения в рамках исследования ECHOLON-1 показали преимущества инкорпорации анти-CD30-иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина в режим AVD (BV-AVD) по сравнению с ABVD как в БПВ, так и в ОБ, а сам режим BV-AVD с 2018 г. одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как новый стандарт терапии распространенных стадий ЛХ [18]. Позднее были представлены результаты исследования SWOG S1826, в котором демонстрировались преимущества комбинации PD-1-ингибитора ниволумаба в дозе 240 мг с полихимиотерапией на основе AVD (n-AVD) по сравнению с режимом BV-AVD [19]. При медиане времени наблюдения 12,1 мес БПВ составила 94 % в группе n-AVD против 86 % в группе BV-AVD (ОР 0,48; 99 % ДИ 0,27–0,87), а преимущества достигнуты во всех подгруппах, что позволило включить данный режим в приоритетную схему регистрации FDA как наиболее перспективный в 1-й линии терапии распространенных стадий ЛХ с финальным одобрением FDA в начале 2026 г. Наконец, в 2024 г. представлены результаты исследования GHSG по ПЭТ-адаптированной стратегии инкорпорации брентуксимаба ведотина в BEACOPP-подобный режим (BrECADD), который значимо увеличил БПВ больных распространенными стадиями ЛХ по сравнению с эскалированным BEACOPP (94,3 % против 90,4 %) и при этом сопровождался значимо меньшей частотой случаев гонадной токсичности и необходимостью заместительной гемокомпонентной терапии [20]. Однако большинству пациентов (65 %) пришлось пройти все 6 курсов терапии, что транслировалось в сопоставимые показатели частоты фебрильной нейтропении и негематологической токсичности III–IV степеней. Указанные подходы значительно превосходят представленные

в данном анализе показатели БПВ (78,5 %), а режим N-AVD демонстрирует идеальный баланс токсичности и эффективности.

Механизм действия PD-1-ингибиторов основан на блокаде сигнала PD-1/PD-L1, что приводит к активации и пролиферации антигенспецифичных Т-клеток и эффективной элиминации опухоли. В большинстве случаев для воплощения иммунного ответа необходима блокада 70–75 % PD-1-рецепторов, а целевое насыщение может наступать даже при меньшей дозировке препарата (0,1–0,33 мг/кг), что значительно меньше зарегистрированной [21, 22]. В систематическом обзоре и метаанализе по оценке эффективности и безопасности применения PD-1-ингибиторов в минимальной дозировке при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ частота общего и полного метаболического ответа при терапии ниволумабом преимущественно в дозе 40 мг составила 87,0 и 57,2 % соответственно [23]. К тому же использование ниволумаба в дозе 40 мг позволяло снизить финансовую токсичность проводимой терапии на 77,19 % [24]. На основании этих

данных в целях повышения эффективности и снижения токсичности в МНИОИ им. П.А. Герцена реализуется клинический протокол по оценке эффективности и безопасности применения комбинированной иммунохимиотерапии на основе ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг в комбинации с полихимиотерапией доксорубицином, винбластином и дакарбазином (Nivo40-AVD) для терапии распространенных стадий ЛХ [25].

Заключение

Таким образом, наиболее часто применяющиеся протоколы химиотерапии ЛХ распространенных стадий позволяют достичь только субоптимального онкологического контроля. Согласно мировому опыту, инкорпорация иммунотерапии в 1-ю линию продемонстрировала значительное улучшение показателей выживаемости. Проведение отечественных исследований, направленных на оптимизацию ресурсов, может позволить увеличить доступность современной эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2015;8(3):255–66. DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-255-266
Leont'eva A., Demina E. Treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma: literature review. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2015;8(3):255–66. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-255-266
2. Cochran H.C., Bartlett N.L. New standards in advanced-stage Hodgkin lymphoma: selecting a novel regimen. Hematol Oncol Clin North Am 2026;40(2):199–211. DOI: 10.1016/j.hoc.2025.12.002
3. Devita V.T., Serpick A.A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1970;73(6):881–95. DOI: 10.7326/0003-4819-73-6-881
4. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide *versus* MOPP. Cancer 1975;36(1):252–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::aid-cnrcr2820360128>3.0.co;2-7
5. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 1998;9 Suppl 5:S67–71. DOI: 10.1093/annonc/9.suppl_5.s67
6. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 1998;16(12):3810–21. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.12.3810
7. Carde P., Karrasch M., Fortpied C. et al. Eight cycles of ABVD *versus* four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. J Clin Oncol 2016;34(17):2028–36. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5648
8. Federico M., Luminari S., Iannitto E. et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 2009;27(5):805–11. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0910
9. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD *versus* BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011;365(3):203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1100340
10. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009;27(27):4548–54. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8820
11. André M.P.E., Carde P., Viviani S. et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD *vs* BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of four randomized trials. Cancer Med 2020;9(18):6565–75. DOI: 10.1002/cam4.3298
12. Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J Clin Oncol 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721
13. Cheson B.D., Fisher R.L., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
14. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374(25):2419–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093
15. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial

- by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017;390(10114): 2790–802. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7
16. Casasnovas R.O., Bouabdallah R., Brice P. et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8
 17. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2017;10(4):443–52. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
Demina E.A., Leont'eva A.A., Tumyan G.S. et al. First-line therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity of intensive EACOPP-14 program (N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2017;10(4):443–52. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
 18. Ansell S.M., Radford J., Connors J.M. et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387(4):310–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125
 19. Herrera A.F., LeBlanc M., Castellino S.M. et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2024;391(15):1379–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888
 20. Borchmann P., Ferdinandus J., Schneider G. et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;404(10450):341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1
 21. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609
 22. Patil V., Noronha V., Joshi A. et al. Low doses in immunotherapy: are they effective? *Cancer Res Stat Treat* 2019;2(1):54. DOI: 10.4103/CRST.CRST_29_19
 23. Akhmedov M., Zeynalova P., Fedenko A., Kaprin A. Low-dose PD-1 inhibition in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Invest New Drugs* 2025;43(4):1013–21. DOI: 10.1007/s10637-025-01565-0
 24. Colunga-Pedraza P.R., Vaquera-Alfaro H.A., Guzmán-Martínez Z. et al. Optimizing resources: low-dose nivolumab combinations in the management of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2024;103(12):5607–14. DOI: 10.1007/s00277-024-06098-9
 25. Akhmedov M., Zeynalova P., Vernyuk M. et al. Low-dose nivolumab combined with AVD chemotherapy (Nivo40-AVD) for advanced stage classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2025;146(Suppl 1):1855. DOI: 10.1182/blood-2025-1855

Вклад авторов

М.И. Ахмедов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна исследования, окончательное одобрение статьи;

М.А. Вернук, А.А. Тарасенкова, С.В. Семочкин, Л.С. Хайруллина, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, В.В. Лунин, М.М. Давыдов: предоставление материалов исследования;

А.А. Феденко, А.Д. Каприн: окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.I. Akhmedov: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing;

P.A. Zeynalova: concept and design development, final article approval;

M.A. Vernyuk, A.A. Tarasenkova, S.V. Semochkin, L.S. Khayrullina, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, V.V. Lunin, M.M. Davydov: providing research materials;

A.A. Fedenko, A.D. Kaprin: final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-9646-690X>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>

А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>

И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>

В.В. Лунин / V.V. Lunin: <https://orcid.org/0000-0001-8689-1227>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. П.А. Зейналова является главным редактором журнала «Онкогематология», но не имеет отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. P.A. Zeynalova is the editor-in-chief of the Oncohematology journal, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The other 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 независимым советом по этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (выписка № 1192 из протокола № 133 от 30.01.2026).

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent ethics committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (extraction No. 1192 from the protocol No. 133 dated January 30, 2026).

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-58-73>

BRAF- и MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей и взрослых: молекулярные основы, клинический опыт и нерешенные вопросы

Т.Т. Валиев^{1,2}, Ю.Ю. Клишина³, Т.С. Бельшева¹, П.А. Зейналова^{2,4}, О.А. Милованова^{5,6}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

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

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

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

⁶ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – редкая клональная миелоидная неоплазия, обусловленная конститутивной активацией MAPK-сигнального пути. К основным молекулярным нарушениям при ЛКГ относятся активирующие соматические мутации генов *BRAF*, *MAP2K1*, *ARAF*, *KRAS* и *NRAS*. Их выявление обосновало практическое применение ингибиторов *BRAF* и *MEK*, место которых в лечении определяется возрастом пациента, клиническим вариантом и молекулярным профилем заболевания.

Цель работы – проанализировать молекулярные основы, эффективность и безопасность применения ингибиторов *BRAF* и *MEK* при ЛКГ у детей и взрослых, а также определить нерешенные вопросы молекулярно-направленной терапии.

В педиатрической когорте больных ЛКГ мутация *BRAF* V600E выявляется у 54,6 % пациентов и ассоциирована с более высокой частотой резистентности к 1-й линии терапии (21,9 % против 3,3 %) и вероятностью реактивации заболевания в течение 5 лет после верификации диагноза (42,8 % против 28,1 %). Ингибиторы *BRAF* применяются преимущественно при обнаружении мутации *BRAF* V600E, ингибиторы *MEK* – при мутациях *MAP2K1* и других активирующих изменениях MAPK-каскада. Двухлетняя общая выживаемость при терапии ЛКГ ингибиторами *BRAF* и *MEK* у детей составляет 98 %. После прекращения терапии 3-летняя бессобытийная выживаемость снижается до 62 %.

У взрослых больных мутация *BRAF* V600E выявлена в 38,8 % случаев, делеции *BRAF* – в 25,4 %, мутации *MAP2K1* – в 19,4 %. Во всех случаях при использовании ингибиторов *BRAF* и *MEK* отмечается полный или частичный ответ, но результатов по длительной выживаемости взрослых больных ЛКГ нет.

Основные ограничения молекулярно-направленной терапии ЛКГ – высокая частота реактивации заболевания после ее прекращения, неопределенная оптимальная продолжительность лечения и нежелательные явления. Ингибиторы *BRAF* чаще всего вызывают кожную токсичность, фотосенсибилизацию, артралгии и увеличение интервала QT; ингибиторы *MEK* – дерматологические, желудочно-кишечные, кардиальные и офтальмологические осложнения.

Ингибиторы *BRAF* и *MEK* являются высокоэффективным компонентом персонализированной терапии ЛКГ с активирующими изменениями MAPK-сигнального пути. Наиболее убедительные данные получены у детей с рецидивирующим или рефрактерным мультисистемным заболеванием. Опыт использования ингибиторов *BRAF* и *MEK* в 1-й линии у детей и в лечении взрослых основан преимущественно на результатах, полученных в небольших, неоднородных когортах больных. Следовательно, выбор терапии ЛКГ должен учитывать клинический вариант заболевания, молекулярный профиль, риск необратимого поражения органов и ожидаемую токсичность. Требуют уточнения последовательность и комбинации назначения ингибиторов *BRAF* и *MEK*, продолжительность лечения, критерии его прекращения и долгосрочная безопасность.

Ключевые слова: лангергансоклеточный гистиоцитоз, *BRAF* V600E, MAPK-ERK, ингибитор *BRAF*, ингибитор *MEK*, молекулярно-направленная терапия, дети, взрослые

Для цитирования: Валиев Т.Т., Клишина Ю.Ю., Бельшева Т.С. и др. *BRAF*- и *MEK*-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей и взрослых: молекулярные основы, клинический опыт и нерешенные вопросы. Онкогематология 2026;21(3):58–73.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-58-73>

***BRAF*- and *MEK*-inhibitors in the treatment of Langerhans cell histiocytosis in children and adults: molecular basis, clinical experience and unresolved issues**

T.T. Valiev^{1, 2}, Yu. Yu. Klishina³, T.S. Belysheva¹, P.A. Zeynalova^{2, 4}, O.A. Milovanova^{5, 6}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

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

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

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

⁶Pediatric Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow 125373, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare clonal myeloid neoplasm driven by constitutive activation of the MAPK signaling pathway. The principal molecular alterations are activating somatic mutations in *BRAF*, *MAP2K1*, *ARAF*, *KRAS*, and *NRAS*. Their identification provided the rationale for *BRAF* and *MEK* inhibitors, which place in treatment depends on age, clinical subtype, and LCH molecular profile.

Aim of the work – to analyze the molecular basis, efficacy, and safety of *BRAF* and *MEK* inhibitors in children and adults with LCH and to identify unresolved issues in molecularly targeted therapy.

In a pediatric cohort, the *BRAF* V600E mutation was detected in 54.6 % of patients and was associated with higher rates of resistance to first-line therapy (21.9 % vs 3.3 %) and 5-year disease reactivation (42.8 % vs 28.1 %). *BRAF* inhibitors are used primarily for *BRAF* V600E, whereas *MEK* inhibitors target *MAP2K1* mutations and other activating alterations of the MAPK cascade. Two-year overall survival in pediatric patients with LCH, treated with *BRAF* and *MEK* inhibitors is 98 %. After end of treatment 3-year event-free survival decrease up to 62 %.

In adults the *BRAF* V600E mutation was detected in 38.8 %, *BRAF* deletions in 25.4 %, and *MAP2K1* mutations in 19.4 % of patients. In all cases, complete or partial responses have been observed with the use of *BRAF* and *MEK* inhibitors, but there are no results on long-term survival in adult patients with LCH.

The main limitations of molecularly targeted therapy are frequent reactivation after discontinuation, uncertain optimal treatment duration, and adverse events. *BRAF* inhibitors most commonly cause cutaneous toxicity, photosensitivity, arthralgia, and QT prolongation; *MEK* inhibitors may cause dermatologic, gastrointestinal, cardiac, and ophthalmologic complications.

BRAF and *MEK* inhibitors are highly effective components of personalized therapy for LCH with activating MAPK pathway alterations. The strongest evidence concerns children with relapsed or refractory multisystem disease; first-line use in children and adults are supported mainly by observational studies and small heterogeneous cohorts. So, treatment choice should account for clinical subtype, molecular profile, risk of irreversible organ damage, and expected toxicity. Treatment sequence, combinations of *BRAF* and *MEK* inhibitors, duration, discontinuation criteria, and long-term safety require prospective evaluation.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, *BRAF* V600E, MAPK-ERK, *BRAF* inhibitor, *MEK* inhibitor, molecularly targeted therapy, children, adults

For citation: Valiev T.T., Klishina Yu.Yu., Belysheva T.S. et al. *BRAF*- and *MEK*-inhibitors in the treatment of Langerhans cell histiocytosis in children and adults: molecular basis, clinical experience and unresolved issues. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2026;21(3):58–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-58-73>

Введение

Лангергансклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) — редкая клональная миелоидная неоплазия, характеризующаяся накоплением патологических клеток миелоидного

происхождения с иммунофенотипом CD1a⁺/CD207⁺ и активацией сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [1]. Диагноз ЛКГ основывается на комплексной оценке

клинических, лучевых, морфологических и иммуногистохимических данных и требует выявления экспрессии CD1a и/или лангерина (CD207) в патологических клетках. Лангерин (CD207) — трансмембранный лектиновый рецептор С-типа, экспрессируемый клетками Лангерганса и участвующий в формировании гранул Бирбека — характерных цитоплазматических органелл этих клеток [1, 2]. При изолированном легочном ЛКГ обнаружение более 5 % CD1a⁺-клеток в бронхоальвеолярном лаваже подтверждает диагноз, но при нетипичной клинико-лучевой картине не заменяет морфоиммунологическую верификацию [3].

Согласно данным национальных регистров Великобритании, Англии и Франции, заболеваемость ЛКГ в детской популяции составляет 4,1–4,6 случая на 1 млн детей в год [4–6]. При этом максимальная частота ЛКГ регистрируется у детей 1-го года жизни и достигает 15,3 случая на 1 млн детей в год, снижаясь до 2,0 случая в возрасте старше 10 лет [6]. Соотношение мальчиков и девочек варьирует от 1,2:1 до 1,5:1 [4, 6]. У взрослых заболеваемость существенно ниже и составляет 1,06 случая на 1 млн населения в год (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,18) [5].

Клиническая картина ЛКГ определяется распространенностью патологического процесса, локализацией поражения и возрастом пациента. В одноцентровом исследовании, посвященном изучению особенностей ЛКГ у детей ($n = 95$; медиана возраста 28 мес), наиболее часто происходило поражение костей (76/95; 80 %), кожи (23/95; 24 %), лимфатических узлов (18/95; 19 %), легких (17/95; 18 %) и печени (17/95; 18 %), тогда как поражение селезенки, гипофиза и костного мозга выявлено у 9/95 (9 %) пациентов [7]. Изолированная локализация ЛКГ в центральной нервной системе (ЦНС) без вовлечения гипофиза встречалась приблизительно в 2–4 % случаев [8]. В этой же когорте моносистемный ЛКГ диагностирован у 50/95 (52,6 %) пациентов, мультисистемный — у 44/95 (46,3 %), включая поражение органов риска (ОР), к которым относят печень, селезенку и костный мозг; у 20/95 (21,1 %) больных [7].

У взрослых спектр поражения органов отличается от такового у детей и характеризуется преимущественным вовлечением легких (40–50 %) и костей (30–50 %); сахарный диабет развивается приблизительно у 25 % пациентов, поражение передней доли гипофиза — у 20 %, кожи — у 5–10 % при моносистемном и у 20–50 % при мультисистемном заболевании; ЦНС и орбиты — у 15–20 %, печени и селезенки — у 10–15 %, лимфатических узлов — у 10–30 % [2]. Отдельной клинической категорией у взрослых является изолированный легочный ЛКГ, тесно ассоциированный с курением: 90–100 % пациентов являются курильщиками или курили в прошлом [3]. В целом при ЛКГ у взрослых (а не только при изолированном легочном поражении) активирующие изменения сигнального пути MAPK выявляются более чем в 85 % случаев, а мутация *BRAF* V600E — в 36–50 % [2].

Ключевым прогностическим фактором при ЛКГ у детей остается вовлечение ОР. В протоколе LCH-III (Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis) к ОР первоначально относили легкие, однако в последующих международных рекомендациях этот подход был пересмотрен, и в настоящее время ОР включают только печень, селезенку и костный мозг [8, 9]. В исследовании LCH-III рандомизированы 235 пациентов с поражением ОР (ОР⁺) и 187 пациентов без их вовлечения (ОР⁻) [9]. Частота раннего ответа к 6-й неделе терапии в группах не различалась и составила 70 и 72 % соответственно при ОР⁺ и ОР⁻ ($p = 0,811$), увеличившись к 12-й неделе до 81 % [9]. Вместе с тем ранний ответ оказался одним из наиболее значимых прогностических факторов. Так, в группе ОР⁺ при отсутствии раннего ответа в 13,9 % случаев зарегистрированы прогрессирование заболевания или летальный исход. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) статистически значимо зависела от характера раннего ответа и достигала 95 % у пациентов с неактивным заболеванием или положительной динамикой, 83 % — при промежуточном ответе и 57 % — при отсутствии ответа или прогрессировании ($p < 0,001$) [10]. Таким образом, оценка эффективности терапии уже через 6 нед имеет самостоятельное прогностическое значение и позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.

Несмотря на сопоставимую 5-летнюю ОВ пациентов с ОР⁺ и ОР⁻ в исследовании LCH-III (82 % против 87 %; $p = 0,36$), продление стандартной терапии сопровождалось снижением частоты реактивации заболевания. У пациентов с ОР⁺ этот показатель снизился до 27 % по сравнению с историческими когортами протоколов LCH-I и LCH-II (55 и 48 % соответственно; $p < 0,001$) [9].

У пациентов с рефрактерным мультисистемным ЛКГ и ОР⁺ в международном исследовании II фазы продемонстрирована высокая эффективность комбинации кладрибина и цитарабина. В группе из 27 пациентов частота объективного ответа (ЧОО) составила 92 %, а 5-летняя ОВ — 85 % [11]. Вместе с тем лечение сопровождалось выраженной токсичностью: гематологические нежелательные явления (НЯ) IV степени зарегистрированы у всех пациентов, тяжелые инфекционные осложнения — у 6 (22,2 %), а летальный исход отмечен в 4 (14,8 %) случаях, включая 2 случая, обусловленных токсичностью терапии, и 2 — реактивацией заболевания [11]. В исследовании результатов монотерапии клофарабином ($n = 58$) ЧОО достигла 92,6 %: 93,8 % у детей и 83,3 % у взрослых [12].

Дальнейшая оптимизация стандартной терапии изучается в международном исследовании LCH-IV (Fourth International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis) [13, 14]. При мультисистемном ЛКГ сравниваются 12- и 24-месячные режимы терапии винбластином и преднизолоном, а также режимы с добавлением 6-меркаптопурина и без него. Прямое сравнение

результатов стандартной химиотерапии с таковыми при применении ингибиторов *BRAF* и *MEK* протоколом не предусмотрено [14]. По состоянию на июль 2026 г. набор в международное исследование завершен (включены 1400 пациентов), однако итоговые результаты рандомизированного сравнения в базе ClinicalTrials.gov и рецензируемых изданиях не представлены [14]. Доступны результаты немецкой национальной группы LCH-IV-G-2016: из 36 рандомизированных пациентов 34 включены в анализ эффективности терапии по протоколу LCH-IV; в течение исследования и 2-летнего наблюдения реактивация заболевания зарегистрирована у 7 (20,6 %) пациентов, летальных исходов и серьезных НЯ III–IV степеней не отмечено, а гематологическая токсичность III–IV степеней наблюдалась у 2 (5,9 %) пациентов. Однако малый размер выборки немецкого исследования не позволил оценить преимущества 24-месячной терапии или добавления 6-меркаптопурина; соответствующий вывод возможен только после публикации данных международного исследования [15].

Представления о природе и подходах к лечению ЛКГ принципиально изменились после обнаружения рекуррентных активирующих мутаций компонентов сигнального пути MAPK. Мутация *BRAF* V600E выявлена в 35 (57 %) исследованных образцах из 61 [16]. Впоследствии среди опухолей с диким типом *BRAF* мутации *MAP2K1* обнаружены у 7 (33 %) из 21 пациента, тогда как ни в одном из образцов с мутацией *BRAF* V600E они не выявлялись, что свидетельствует об их взаимоисключающем характере [17]. Независимо от мутационного статуса в патологических клетках регистрируется фосфорилирование белков MEK и ERK, подтверждающее конститутивную активацию сигнального каскада *BRAF*-MEK-ERK как ключевого механизма патогенеза ЛКГ [16, 17].

Клиническое значение мутации *BRAF* V600E подтверждено в крупной педиатрической когорте, включившей 315 пациентов [18]. Мутация выявлена у 173 (54,6 %) больных, наиболее часто — при мульти-системном ЛКГ OP⁺ (43/49; 87,8 %), реже — при мульти-системном заболевании OP⁻ (35/51; 68,6 %) и моно-системном ЛКГ (86/196; 43,9 %) [18]. Наличие мутации *BRAF* V600E ассоциировалось с более высокой частотой резистентности к стандартной терапии 1-й линии (21,9 % против 3,3 %; $p = 0,001$) и увеличением вероятности реактивации заболевания (42,8 % против 28,1 %; $p = 0,006$) [18]. Эти данные стали одним из ключевых патогенетических обоснований разработки и внедрения селективных ингибиторов *BRAF* и *MEK* у пациентов с ЛКГ и активирующими изменениями сигнального пути MAPK [18].

Цель работы — проанализировать молекулярные основы, эффективность и безопасность применения ингибиторов *BRAF* и *MEK* при ЛКГ у детей и взрослых, а также определить нерешенные вопросы молекулярно-направленной терапии.

Молекулярные механизмы патогенеза лангергансоклеточного гистиоцитоза как обоснование для назначения ингибиторов *BRAF* и *MEK*

Сигнальный каскад RAS-RAF-MEK-ERK — ключевой регулятор пролиферации, дифференцировки, выживания и созревания клеток миелоидного ряда. Гены *ARAF*, *BRAF* и *RAF1* кодируют одноименные серин-/треониновые киназы *ARAF* и *BRAF* и белок *CRAF* соответственно. Активация белков семейства RAF приводит к последовательному фосфорилированию MEK1/2 и ERK1/2 с дальнейшей регуляцией транскрипции генов, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз (рис. 1). Замена валина на глутаминовую кислоту в положении 600 белка *BRAF* (*BRAF* V600E) стабилизирует киназу в активной конформации, обеспечивая конститутивную активацию сигнального пути MAPK независимо от физиологической регуляции белками семейства RAS и поддерживая автономную пролиферацию патологического клеточного клона при ЛКГ [19, 20].

Функциональная классификация изменений *BRAF* учитывает активность киназы, зависимость от RAS и необходимость димеризации RAF. К I классу перестроек *BRAF* относят замены в кодоне V600 (прежде всего V600E, а также V600K/R): они действуют как активные RAS-независимые мономеры и чувствительны к селективным ингибиторам *BRAF* 1-го поколения. Изменения II класса активируют RAS-независимые димеры; к ним относят ряд не-V600-замен (например, K601E и L597Q), внутрирамочные делеции и слияния *BRAF*. Изменения III класса имеют сниженную киназную активность, усиливают RAS-зависимую передачу сигнала через димеры RAF и включают, например, замены D594 и G466 [21].

Вемурафениб и дабрафениб — селективные, конкурентные по отношению к аденозинтрифосфату ингибиторы измененного белка *BRAF* V600E. Вемурафениб обладает умеренной биохимической селективностью в отношении *BRAF* V600E: концентрация полуподавления (IC_{50}) составляет 31 нМ для *BRAF* V600E и 100 нМ для *BRAF* дикого типа. При этом в экспериментальных работах выраженное ингибирование фосфорилирования ERK и пролиферации наблюдалось в *BRAF*-мутированных клеточных линиях [22]. Ингибирование фосфорилирования MEK1/2 сопровождалось подавлением передачи сигнала по каскаду MAPK, снижением пролиферативной активности и регрессией патологического клеточного клона.

Одно из основных ограничений монотерапии ингибиторами *BRAF* — феномен парадоксальной активации сигнального пути MAPK в клетках с диким типом *BRAF*. Его механизм связан с индуцированной препаратом трансактивацией 2-го протомера RAF-димера после связывания ингибитора с 1-м, что наиболее выражено в клетках с высокой активностью белков семейства RAS, в частности кератиноцитах [23]. Клиническое

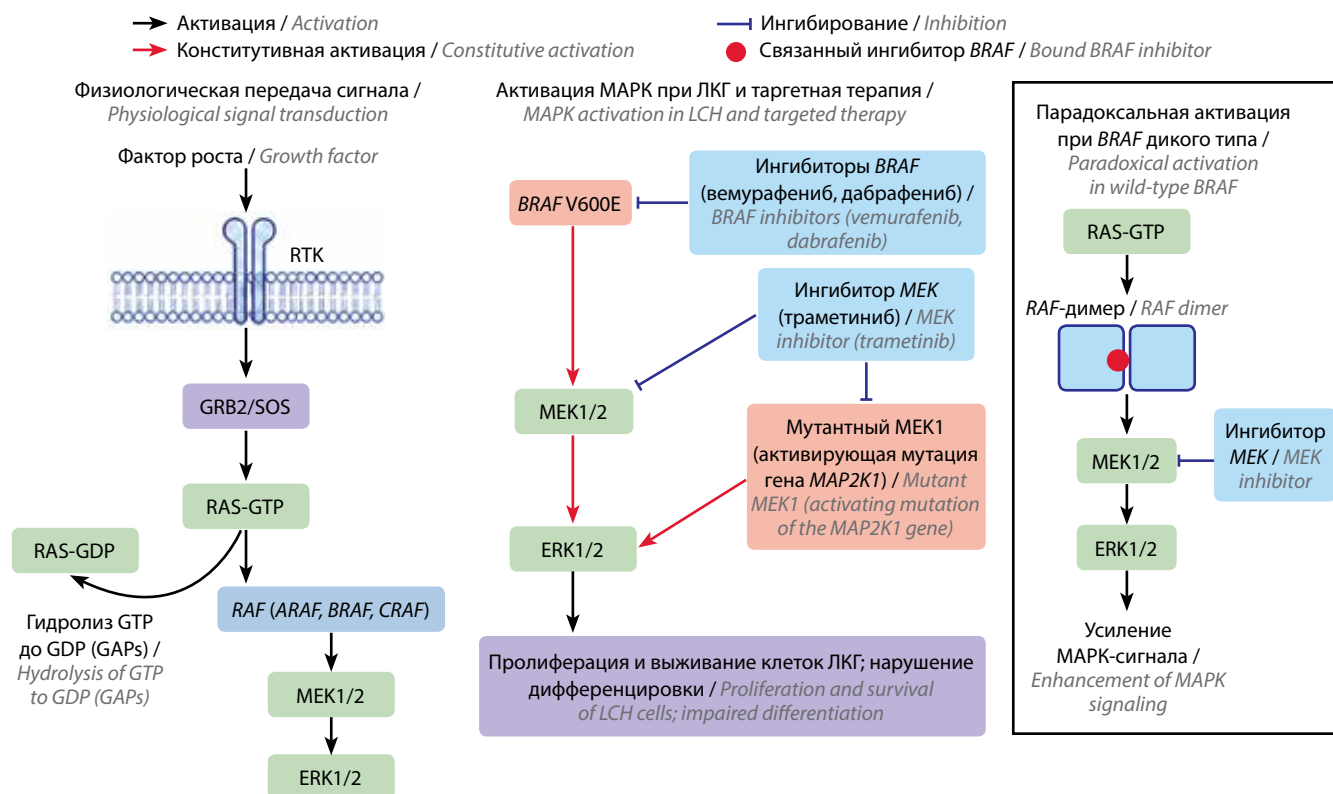


Рис. 1. Упрощенная схема активации сигнального пути MAPK-ERK и действие ингибиторов BRAF и MEK при langerганскоклеточном гистиоцитозе (ЛКГ) [16, 17, 19, 23]. RTK — рецепторная тирозинкиназа; GRB2 — адаптерный белок 2, связанный с рецептором фактора роста; SOS (Son of Sevenless) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов; GTP — гуанозинтрифосфат; GDP — гуанозиндифосфат; GAPs — белки, активирующие ГТФазную активность RAS; CRAF (также известный как C-RAF или RAF-1) — член семейства серин-/треониновых протеинкиназ RAF, играющий ключевую роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и выживания через сигнальный путь RAS-MAPK; ARAF (A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) кодирует белок A-Raf, который относится к семейству серин-/треониновых протеинкиназ; MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа; MEK — киназа MAPK/ERK; ERK — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами

Fig. 1. Simplified scheme of MAPK-ERK signaling pathway activation and the effect of BRAF and MEK inhibitors in Langerhans cell histiocytosis (LCH) [16, 17, 19, 23]. RTK — receptor tyrosine kinase; GRB2 — adapter protein 2 associated with the growth factor receptor; SOS (Son of Sevenless) — guanine nucleotide exchange factor; GTP — guanosine triphosphate; GDP — guanosine diphosphate; GAPs — proteins that activate the GTPase activity of RAS; CRAF (also known as C-RAF or RAF-1) is a member of the RAF family of serine/threonine protein kinases, which plays a key role in regulating cell growth, differentiation, and survival through the RAS-MAPK signaling pathway; ARAF (A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) encodes the A-Raf protein, which belongs to the family of serine/threonine protein kinases; MAPK — mitogenactivated protein kinase; MEK — MAPK/ERK kinase; ERK — kinase regulated by extracellular signals

следствие этого эффекта — развитие пролиферативных поражений кожи, включая кератоакантомы, плоскоклеточный рак кожи и ладонно-подошвенный гиперкератоз. В исследовании BRIM-3 частота плоскоклеточных новообразований кожи и кератоакантом на фоне монотерапии вемурафенибом составила 18 %, а в объединенном анализе дерматологических НЯ — 19–26 %, что соответствует развитию указанных осложнений примерно у 15–25 % взрослых пациентов [24, 25].

Вемурафениб был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 г. для лечения меланомы с мутацией *BRAF* V600E, а в 2017 г. — болезни Эрлгейма–Честера [26, 27]. При ЛКГ препарат применяется вне зарегистрированных показаний (off-label). В педиатрическом исследовании J. Donadieu и соавт. вемурафениб назначали в дозе 20 мг/кг/сут внутрь с возможностью измельчения таблетки и растворения в воде для облегчения приема [28].

Диапазон плазменных концентраций препарата составлял 11,6–20,6 мг/л; тогда как НЯ III степени, преимущественно панникулит, отмечались при концентрациях около 40–74 мг/л. Клинические проявления дерматологических токсических реакций регрессировали после снижения дозы препарата. С учетом высокого риска фотосенсибилизации на протяжении терапии обязательны мероприятия по фотозащите [28].

Дабрафениб характеризуется аналогичным механизмом действия, но имеет иной профиль безопасности и в клинической практике часто используется в комбинации с ингибитором MEK траметинибом. Комбинированное ингибирование *BRAF* и *MEK* снижает вероятность парадоксальной активации сигнального пути MAPK в клетках с диким типом *BRAF*, что сопровождается уменьшением частоты вторичных плоскоклеточных новообразований кожи. Кроме того, подавление 2 последовательных звеньев пути может замедлять развитие приобретенной резистентности, связанной с изменениями *MAP2K1*, альтернативным

сплайсингом *BRAF* и другими механизмами реактивации MAPK-сигналинга. Комбинация дабрафениба с траметинибом одобрена FDA, в частности для детей в возрасте 1 года и старше с глиомой низкой степени злокачественности и мутацией *BRAF* V600E, требующей системной терапии [29]. При ЛКГ применение данной комбинации остается вне зарегистрированных показаний.

Клинический опыт применения ингибиторов *BRAF* и *MEK* при ганглионеврогенном гистиоцитозе у детей

Вемурафениб в режиме монотерапии

Наиболее значимая доказательная база применения ингибиторов *BRAF* в педиатрической популяции представлена в международном многоцентровом наблюдательном исследовании J. Donadieu и соавт., включившем 54 пациента из 12 стран с морфоиммуногистохимически подтвержденным рефрактерным мультисистемным ЛКГ и мутацией *BRAF* V600E [28]. Медиана возраста на момент начала терапии составила 1,8 (0,18–14) года; ОР⁺ выявлено у 44 (81 %) из 54 пациентов. Лечение характеризовалось быстрым развитием клинического ответа: к 8-й неделе терапии полный ответ достигнут у 38 (70,4 %) пациентов, частичный — у 16 (29,6 %). Медиана индекса активности заболевания снизилась с 7 до 0 к 60-му дню терапии ($p < 0,001$), а у пациентов с ОР⁺ — с 10 до 0. Двухлетняя ОВ составила 98 % (95 % ДИ 88–100) [28]. Прямое сравнение этих результатов с эффективностью режимов 2-й линии химиотерапии невозможно вследствие различий в дизайне исследований и длительности наблюдения; тем не менее для комбинации кладрибина и цитарабина в сходной группе пациентов 5-летняя ОВ составила 85 % [11].

Профиль безопасности вемурафениба в педиатрической когорте характеризовался преимущественно обратимыми НЯ I–II степеней тяжести. Токсичность III степени в виде панникулита зарегистрирована у 3 (5,6 %) из 54 детей; случаев токсичности IV степени не отмечено. В целом НЯ выявлены у 40 (74,1 %) из 54 пациентов: кожная сыпь — у 37 (68,5 %) из 54, также отмечались фотосенсибилизация и панникулит; среди внесистемных проявлений описаны транзиторное увеличение интервала QT, артралгии и умеренное повышение активности печеночных аминотрансфераз. За 855 пациенто-месяцев наблюдения не зарегистрировано вторичных опухолей кожи, гематологической или иммунной токсичности, а также влияния терапии на рост и развитие детей. Единственный летальный исход был связан не с вемурафенибом, а с септическим осложнением на фоне последующей терапии клофарабином [28].

Основное ограничение монотерапии вемурафенибом — высокая вероятность реактивации заболевания после прекращения лечения. В исследовании J. Donadieu и соавт. среди 30 пациентов, у которых

терапия была отменена, реактивация ЛКГ развивалась у 24 (80 %). Дополнительным инструментом оценки глубины молекулярного ответа может служить мониторинг циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК): персистенция *BRAF* V600E в цОДНК плазмы в течение не менее 2 мес терапии ассоциировалась со 100 % вероятностью рецидива после отмены препарата по сравнению с 33 % у пациентов, у которых *BRAF* V600E переставала определяться ($p = 0,006$) [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование *BRAF* обычно обеспечивает контроль заболевания, но не гарантирует полную элиминацию патологического клона клеток.

Дабрафениб в режиме монотерапии

Данные о применении дабрафениба в качестве монотерапии при ЛКГ ограничены результатами, полученными в ретроспективных когортах больных и ранних фазах проспективных исследований. Наиболее крупная работа, посвященная использованию дабрафениба у детей, проведена Y. Yang и соавт., она включила 20 пациентов с рефрактерным ЛКГ и мутацией *BRAF* V600E. У 14 (70 %) из 20 пациентов отмечалось ОР⁺. На фоне терапии дабрафенибом улучшение зарегистрировано у 13 (65 %) из 20 больных, НЯ — у 9 (45 %) из 20, из них НЯ II–III степеней — у 5 (25 %) из 20, в том числе III степени — у 1 (5 %) из 20. Особенностью анализируемой когорты больных было поражение костей, отмеченное у 16 (80 %) из 20 пациентов, что ограничивает экстраполяцию результатов исследования на больных с тяжелым мультисистемным ЛКГ [30].

В исследовании фазы I/II J.A. Whitlock и соавт. оценивали эффективность дабрафениба в режиме монотерапии и в комбинации с траметинибом у детей с рецидивирующим или рефрактерным ЛКГ и мутацией *BRAF* V600E. В подгруппе пациентов, получивших дабрафениб в монорежиме ($n = 13$), ЧОО составила 76,9 %, тогда как при применении комбинации дабрафениба с траметинибом ($n = 12$) — 58,3 %. Однако различия между группами не могут интерпретироваться как сравнительная оценка эффективности 2 подходов вследствие малого размера выборки, отсутствия рандомизации и различий в характеристиках пациентов [31].

Сведения об эффективности подавления MAPK-пути у детей с ЛКГ и поражением костей представлены в ретроспективном исследовании [32]. В нем применяли дабрафениб или траметиниб у 30 пациентов с моно- или мультисистемным ЛКГ с поражением костей, рефрактерностью к стандартной химиотерапии или ее непереносимостью. Медиана возраста больных составила 3,1 года; мутация *BRAF* V600E подтверждена у 27 (90 %) из 30 детей. Медиана продолжительности терапии составила 17,7 мес. Ответ на лечение отмечен у 7 (23,3 %) из 30 пациентов, стабилизация заболевания — у 18 (60 %) из 30, что обеспечило контроль

заболевания у 25 (83,3 %) из 30 больных; летальных исходов не зарегистрировано. Клинический эффект траметиниба у пациентов с активирующими изменениями *BRAF* II класса или *MAP2K1* подтверждает целесообразность расширенного молекулярно-генетического профилирования [21, 32]. Нежелательные явления наблюдались у 6 (20 %) из 30 пациентов и были представлены преимущественно кожными реакциями I–II степеней; прекращения терапии вследствие токсичности не потребовалось [32].

Траметиниб в монорежиме и комбинации с дабрафенибом

Наиболее крупный одноцентровый опыт применения ингибиторов *BRAF* и/или *MEK* при гистиоцитарных опухолях представлен в ретроспективном исследовании Детской больницы Цинциннати (США) [33]. В анализ включены 34 пациента, из них у 26 установлен диагноз ЛКГ. Возраст больных составлял 0,2–45 лет. В группе с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием ($n = 16$) стойкий клинически значимый ответ сохранялся у 15 (94 %) больных при медиане длительности лечения 4,3 года. Среди пациентов, которым ингибиторы MAPK назначали в 1-й линии ($n = 18$), стойкий ответ достигнут у всех больных при медиане продолжительности лечения 2,5 года. В целом траметиниб хорошо переносился, и НЯ, потребовавшие прекращения терапии, отмечались только в 1 случае. Реактивация ЛКГ после отмены терапии происходила у всех больных с мультисистемной формой заболевания, что потребовало возобновления лечения. Эти результаты подтверждают, что при мультисистемном ЛКГ подавление *BRAF*/*MEK* обеспечивает длительный контроль активности заболевания, но не приводит к полной эрадикации патологического клона. Вопросы оптимальной продолжительности лечения и критериев безопасной отмены терапии остаются нерешенными и требуют проспективной оценки с включением динамического молекулярного мониторинга (определение цоДНК).

Перспективным является сочетание молекулярно-направленной терапии со стандартными химиотерапевтическими подходами. В многоцентровом наблюдательном исследовании J. Lei и соавт. оценен опыт комбинации вемурафениба со стандартной химиотерапией у 17 детей с мультисистемным или рефрактерным ЛКГ. ЧОО составила 94,1 %, ОВ – 100 %. В подгруппе из 15 пациентов, прекративших лечение после достижения ответа, безрецидивная выживаемость составила 73,3 % при медиане времени наблюдения 34 мес. Переносимость терапии была приемлемой [34]. В работе D. Evseev и соавт. 19 детей с ЛКГ и мутацией *BRAF* V600E (13 – ОР⁺ и 6 – ОР[–]) получали комбинацию вемурафениба с кладрибином и цитарабином. Все пациенты имели быстрый ответ на лечение; 2-летняя выживаемость без реактивации или прогрессирования составила 76,9 % при ОР⁺ и 83,3 % при ОР[–]; ОВ –

100 %. У 1 пациента позднее развился вторичный миелодиспластический синдром [35].

Крупнейшее международное исследование (2026), включило 288 детей с ЛКГ, получавших ингибиторы MAPK (препараты назначали вне зарегистрированных показаний при рефрактерном заболевании или жизнеугрожающих проявлениях в дебюте). Среди 215 пациентов с активным заболеванием к 6–8-й неделе полный ответ достигнут у 157 (73,0 %), частичный – у 57 (26,5 %), неудача лечения зарегистрирована у 1 (0,5 %). После прекращения терапии расчетная доля пациентов без реактивации ЛКГ через 6, 12 и 36 мес составила 62, 52 и 37 % соответственно; 3-летняя бессобытийная выживаемость – 62 %. Эти результаты подтверждают высокую эффективность раннего назначения ингибиторов MAPK и одновременно сохраняющуюся неопределенность в критериях прекращения терапии [36].

Представленный международный опыт показывает, что вемурафениб наиболее часто применяется у детей при рефрактерном мультисистемном ЛКГ с выявлением мутации *BRAF* V600E и обеспечивает быстрый контроль заболевания. Тем не менее после отмены вемурафениба достаточно часто происходит реактивация ЛКГ [28]. Дабрафениб также демонстрирует активность при ЛКГ с мутациями *BRAF*, но при активирующих изменениях *MAP2K1* и *BRAF*, отличных от V600, наиболее обоснованно применение траметиниба. Возможны комбинации траметиниба и дабрафениба при *BRAF* V600-позитивном ЛКГ, но преимущества подобного подхода перед монотерапией не доказаны (табл. 1) [30, 31, 33]. Выбор таргетного ингибитора должен определяться выявленным молекулярным событием, клинической тяжестью ЛКГ и темпами прогрессирования, возрастом пациента и доступной лекарственной формой препарата. Кроме того, следует учитывать объем и переносимость предшествовавшей терапии, предполагаемую продолжительность лечения и возможности мониторинга токсичности.

Клинический опыт и терапевтические подходы к ганглиогенному гистиоцитозу у взрослых

В отличие от пациентов детского возраста с ЛКГ, у которых выбор программы лечения определяется объемом поражения и вовлечением ОР, терапевтическая стратегия у взрослых основывается на интегральной оценке клинической категории ЛКГ, вовлечения функционально значимых органов (в том числе функциональных последствий их поражения) и молекулярно-генетического профиля заболевания. Согласно международным экспертным рекомендациям, у взрослых различают унифокальный и мультифокальный моносистемный ЛКГ, изолированный легочный ЛКГ, ассоциированный с курением, и мультисистемный ЛКГ. Кроме того, при выборе тактики лечения учитывают

Таблица 1. Молекулярные и клинические эффекты BRAF- и MEK-ингибиторов при лечении лангергансноклеточного гистиоцитоза (ЛКГ) у детей
Table 1. Molecular and clinical effects of BRAF- and MEK-inhibitors in the treatment of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in children

Особенности действия/применения Features of action/use	Вемурафениб Vemurafenib	Дабрафениб Dabrafenib	Траметиниб или дабрафениб + траметиниб Trametinib or dabrafenib + trametinib
Молекулярная мишень Molecular target	Селективное подавление BRAF V600E; эффективность при мутациях BRAF, отличных от V600, не установлена [28] Selective BRAF V600E suppression; efficacy in BRAF mutations other than V600 has not been established [28]	Селективное подавление BRAF. Ключевые исследования при ЛКГ включали пациентов с мутациями BRAF V600 [30, 31] Selective BRAF suppression. Key studies in LCH included patients with BRAF V600 mutations [30, 31]	Траметиниб ингибирует MEK1/2 и показан при активирующих мутациях MAP2K1 и BRAF, отличных от V600 [31, 33] Trametinib inhibits MEK1/2 and is indicated for activating mutations of MAP2K1 and BRAF other than V600 [31, 33]
Основная доказательная база Main evidence base	Международное многоцентровое наблюдательное исследование: 54 пациента с рефрактерным мультисистемным ЛКГ с мутацией BRAF V600E. Медиана возраста пациентов 1,8 года, поражение органов риска у 81 % [28] An international multicenter observational study: 54 patients with refractory multisystem LCH with BRAF V600E mutation. The median age was 1.8 years; risk organ involvement was found in 81 % [28]	Ретроспективное исследование: 20 больных ЛКГ с BRAF V600E (рефрактерное течение) [30]. Открытое исследование фазы I/II: 13 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ЛКГ (BRAF V600 ⁺) [31] Retrospective study: 20 patients with BRAF V600E-positive LCH (refractory course) [30]. Open-label phase I/II study: 13 patients with relapsed/refractory LCH (BRAF V600 ⁺) [31]	Исследование эффективности монотерапии и комбинации препаратов: открытое исследование фазы I/II – 12 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ЛКГ (BRAF V600 ⁺) [31]. Анализ эффективности дабрафениба и/или траметиниба у 34 пациентов с различными гистиоцитарными заболеваниями, включая 26 с ЛКГ (возраст больных 0,2–45 лет) [33] Efficacy study of monotherapy and combination therapy: an open-label phase I/II study in 12 patients with relapsed/refractory LCH (BRAF V600 ⁺) [31]. Efficacy analysis of dabrafenib and/or trametinib in 34 patients with various histiocytic diseases, including 26 with LCH (patients' age 0.2–45 years) [33]
Клинический ответ Clinical response	К 8-й неделе у всех 54 пациентов зарегистрировано улучшение по критериям Histocyte Society: отсутствие активного заболевания у 38 и регрессия активного заболевания у 16. Медиана индекса активности заболевания снизилась с 7 до 0 к 60-му дню лечения [28] By week 8, all 54 patients showed improvement according to the Histocyte Society criteria: absence of active disease in 38 and regression of active disease in 16. The median disease activity index decreased from 7 to 0 by day 60 of treatment [28]	Регресс признаков активного заболевания отмечен у 13/20 (65 %), контроль заболевания – у 15/20 (75 %) [30]. В исследовании фазы I/II ЧОО составила 10/13 (76,9 %; 95 % ДИ 46,2–95,0) [31] Regression of active disease symptoms was observed in 13/20 (65 %); disease control – in 15/20 (75 %) [30]. In the phase I/II study, the ORR was 10/13 (76,9 %; 95 % CI 46,2–95,0) [31]	В исследовании фазы I/II ЧОО при комбинации препаратов составила 7/12 (58,3 %; 95 % ДИ 27,7–84,8) [31]. В работе, в которой анализировали эффективность дабрафениба и/или траметиниба в гетерогенной группе гистиоцитарных заболеваний, ответ на лечение достигнут у 15/16 (94 %) пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и у 18/18 пациентов, которые получили траметиниб и/или дабрафениб + траметиниб в рамках I-й линии лечения, но статистически значимые преимущества комбинации препаратов перед монотерапией не отмечены [33] In a phase I/II study, the ORR with the combination of drugs was 7/12 (58,3 %; 95 % CI 27,7–84,8) [31]. In a study that analyzed the efficacy of dabrafenib and/or trametinib in a heterogeneous group of histiocytic diseases, treatment response was achieved in 15/16 (94 %) patients with relapsed/refractory disease and in 18/18 patients who received trametinib and/or dabrafenib + trametinib as first-line treatment, but statistically significant advantages of drug combination over monotherapy were not noted [33]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Особенности действия/применения Features of action/use	Вемурафениб Vemurafenib	Дабрафениб Dabrafenib	Траметиниб или дабрафениб + траметиниб Trametinib or dabrafenib + trametinib
Переносимость Tolerability	НЯ зарегистрированы у 40/54 (74,1 %), кожная сыпь – у 37/54 (68,5 %), панникулит III степени – у 3/54 (5,6 %); токсичность IV степени и вторичные опухоли кожи не отмечены [28] AEs were recorded in 40/54 (74.1 %), skin rash in 37/54 (68.5 %), grade III panniculitis in 3/54 (5.6 %); grade IV toxicity and secondary skin tumors were not noted [28]	НЯ отмечены у 9/20 (45 %), токсичность II–III степеней – у 5/20 (25 %) [30]. В исследовании фазы I/II наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, были рвота и повышение уровня креатинина; 2 пациента прекратили лечение из-за токсичности [31] AEs were reported in 9/20 (45 %), grade II–III toxicity in 5/20 (25 %) [30]. In the phase I/II study, the most common treatment-related AEs were vomiting and increased creatinine; 2 patients discontinued treatment due to toxicity [31]	В исследовании фазы I/II наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, были лихорадка, диарея, сухость кожи, нейтропения и рвота; 2 пациента прекратили лечение из-за токсичности [31]. В исследовании, включившем гетерогенную группу гистiocитарных заболеваний, сыпь отмечена у 6/20 пациентов, получавших траметиниб, снижение дозы потребовалось 4/20, отмена препарата – 1 пациенту [33] In a phase I/II study, the most common treatment-related AEs were fever, diarrhea, dry skin, neutropenia, and vomiting; 2 patients discontinued treatment due to toxicity [31]. In a study including a heterogeneous group of histiocytic diseases, rash was reported in 6/20 patients receiving trametinib, dose reductions were required in 4/20, and drug discontinuation was required in 1 patient [33]
Реактивация заболевания после прекращения терапии Disease reactivation after discontinuation of therapy	У 24 (80 %) из 30 пациентов [28] In 24 (80 %) of 30 patients [28]	Убедительные данные отсутствуют [31] There is no convincing evidence [31]	В небольшой серии клинических наблюдений ($n = 5$) при монотерапии ЛКГ признаков реактивации заболевания после отмены терапии не отмечено, тогда как у всех ($n = 4$) пациентов с мультисистемным ЛКГ произошла реактивация заболевания, потребовавшая возобновления терапии (данные относятся к монотерапии и комбинации препаратов) [33] In a small series of clinical cases ($n = 5$) in monosystem LCH, no signs of disease reactivation were observed after discontinuation of therapy, whereas all ($n = 4$) patients with multisystem LCH experienced disease reactivation, requiring resumption of therapy (data apply to monotherapy and combination therapy) [33]
Опыт у детей младше 2 лет Experience in children under 2 years old	Медиана возраста 1,8 (0,2–14) года. Пролонгирована возможность измельчения таблетированной формы препарата для облегчения приема [28] The median age was 1.8 (0.2–14) years. The feasibility of crushing the tablet formulation of the drug to facilitate administration has been demonstrated [28]	Медиана возраста 2,3 (0,6–6,5) года. Отдельная оценка эффективности препарата у детей младше 2 лет не проводилась [30, 31] The median age was 2.3 (0.6–6.5) years. A separate assessment of the drug's efficacy in children under 2 years of age was not conducted [30, 31]	Опыт применения у детей младше 2 лет отражен в единичных наблюдениях. Отдельная оценка эффективности препаратов у детей младше 2 лет не представлена [33] Experience in children under 2 years of age is limited to some clinical cases. A separate assessment of the drug's effectiveness in children under 2 years of age has not been presented [33]

Особенности действия/применения Features of action/use	Вемурафениб Vemurafenib	Дабрафениб Dabrafenib	Траметиниб или дабрафениб + траметиниб Trametinib or dabrafenib + trametinib
Основные данные об исследовании Key findings of the study	Наиболее крупное исследование в педиатрической когорте больных. Получены убедительные данные о достижении быстрого контроля над тяжелыми формами ЛКГ (BRAF V600E ⁺). Существенное ограничение — высокая частота реактивации ЛКГ после отмены терапии [28] The largest study in a pediatric cohort of patients. Convincing data were obtained on achieving rapid control of severe LCH forms (BRAF V600E ⁺). A significant limitation is the high rate of LCH reactivation after discontinuation of therapy [28]	Подтверждена активность препарата при ЛКГ (BRAF V600E ⁺). Ограничение исследования — небольшая группа пациентов, недостаточно данных о реактивации заболевания после прекращения терапии [30, 31] The drug's activity in LCH (BRAF V600E ⁺) has been confirmed. A limitation of the study is the small patient group and insufficient data on disease reactivation after discontinuation of therapy [30, 31]	Показано, что траметиниб расширяет возможности молекулярно-направленной терапии при изменениях МАРК-пути, отличных от V600. Преимущество комбинации дабрафениба и траметиниба перед монотерапией траметинибом и оптимальная продолжительность лечения не установлены [33] Trametinib has demonstrated potential to broaden the scope of molecularly targeted therapy for non-V600 MAPK pathway alterations. The advantage of the combination of dabrafenib and trametinib over trametinib monotherapy and the optimal duration of treatment have not been established [33]

Примечание. Прямых рандомизированных сравнений эффективности режимов терапии при ЛКГ нет. Исследования различались по составу пациентов, линии терапии, критериям ответа и длительности наблюдения; поэтому числовые показатели не предназначены для формального межрежимного сравнения [28, 30, 31, 33]. Представленные результаты приведены в соответствии с критериями оценки ответа, использованными в исследованиях. Отсутствие зарегистрированных вторичных кожных опухолей в небольших педиатрических когортах не исключает отдаленный риск их возникновения. ЧОО — частота объективного ответа; ДИ — доверительный интервал; НЯ — нежелательные явления.

Note. There are no direct randomized comparisons of the treatment regimens efficacy in LCH. The studies varied in patient population, line of therapy, response criteria, and follow-up duration; therefore, the numerical data in adjacent columns should not be used for formal inter-regime comparison [28, 30, 31, 33]. The results are presented in accordance with the response assessment criteria used in the studies. The absence of registered secondary skin tumors in small pediatric cohorts does not exclude the long-term risk of their occurrence. ORR — objective response rate; CI — confidence interval; AE — adverse events.

поражение ЦНС, гипофиза, печени, селезенки и костного мозга [2].

Подобная клиническая гетерогенность ЛКГ подтверждается данными крупного исследования, проведенного во взрослой когорте больных (266 пациентов с впервые установленным диагнозом ЛКГ, медиана возраста 32 года). Мультисистемное поражение выявлено у 182 (68,4 %) из 266 пациентов. Среди больных с мультисистемным ЛКГ ($n = 182$) наиболее часто поражаются кости (69,8 %), гипофиз (61,5 %) и легкие (61,0 %) [37]. Полученные данные подчеркивают принципиальное различие клинических вариантов ЛКГ взрослых и детей, что диктует необходимость иных подходов к лечению.

При унифокальном и ограниченном мультифокальном моносистемном ЛКГ предпочтительна стратегия деэскалации лечения, включающая динамическое наблюдение либо локальные методы воздействия. К ним относятся хирургическое удаление очага (кюретаж), внутривокаловое введение глюкокортикостероидов и лучевая терапия в низких дозах (в отдельных клинических ситуациях) [2]. Исключение составляют поражения критических анатомических областей, включая позвоночник с риском компрессии спинного мозга, основание черепа, орбиту и зоны непосредственной близости к структурам ЦНС, при которых требуется системное лечение вследствие потенциального риска необратимого неврологического дефицита [2].

Особого внимания требует поражение гипофиза. Развитие несахарного диабета центрального генеза при ЛКГ, как правило, связано с необратимым повреждением гипоталамо-гипофизарной системы и требует длительной, часто пожизненной заместительной гормональной терапии. При этом системное лечение направлено не на восстановление уже сформировавшегося гормонального дефицита, а преимущественно на контроль активности патологического гистиоцитарного процесса и предотвращение дальнейшего поражения органов [2, 37].

Легочный лангергансоклеточный гистиоцитоз

Изолированный легочный ЛКГ представляет собой отдельную клиническую категорию, встречающуюся преимущественно у взрослых, и тесно связан с курением и другими неблагоприятными ингаляционными воздействиями [2, 3]. В связи с установленной ролью табачного дыма в патогенезе заболевания ключевыми компонентами терапии 1-й линии являются полный отказ от курения и прекращение воздействия других ингаляционных факторов. У части пациентов это приводит к стабилизации или регрессии патологического процесса без системного лечения, однако индивидуальный ответ вариателен и надежно прогнозировать его по исходным клиническим характеристикам невозможно [3].

У большинства пациентов с изолированным легочным ЛКГ рекомендована тактика активного наблюдения. В течение 1-го года после установления диагноза контроль обычно проводится каждые 3–6 мес и включает оценку функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, компьютерную томографию в высоком разрешении, а при подозрении на развитие легочной гипертензии – эхокардиографическое исследование [3].

Показаниями к назначению системной терапии являются прогрессирование заболевания, нарастание клинических симптомов либо ухудшение функциональных параметров легких. Эффективность системных глюкокортикостероидов при изолированном легочном ЛКГ не подтверждена в контролируемых исследованиях, а использование винбластана характеризуется ограниченной клинической эффективностью. Наиболее убедительные данные получены при использовании кладрибина, применение которого приводит к клиническому улучшению и восстановлению функциональных показателей легких у части пациентов, однако сопровождается риском выраженной иммуносупрессии и требует профилактики оппортунистических инфекций [3].

При формировании терминальной дыхательной недостаточности возможным вариантом лечения является трансплантация легких. Однако даже после нее сохраняется риск рецидива ЛКГ в трансплантированном органе, особенно при продолжении курения или сохранении воздействия других неблагоприятных ингаляционных факторов [3].

Системная терапия лангергансоклеточного гистиоцитоза

Исторически лечение взрослых пациентов с мультисистемным, диссеминированным или рефрактерным ЛКГ основывалось преимущественно на педиатрических терапевтических протоколах. Однако различия в биологии заболевания, возраст-ассоциированные проявления токсичности и переносимости ограничили применение детских схем у взрослых пациентов. Несмотря на то что комбинация винбластана и преднизолона остается стандартом терапии ЛКГ у детей, во взрослой группе больных она характеризуется меньшей эффективностью и большей токсичностью, что обусловило переход к цитарабинсодержащим режимам и молекулярно-направленной терапии [2].

При использовании кладрибина у взрослых пациентов ЧОО составила 75 % (проспективное исследование; $n = 13$), цитарабина – 79 % (ретроспективное исследование; $n = 24$), комбинаций метотрексата и цитарабина – 88 % (проспективное исследование; $n = 83$), винбластана и преднизолона – 71 % (ретроспективное исследование; $n = 35$) [2]. При интерпретации этих показателей необходимо учитывать различия дизайна исследований, критериев оценки ответа, характеристик включенных пациентов и профиля токсичности;

приведенные данные не являются результатом прямого сравнительного анализа терапевтических режимов [2].

В исследовании Х.Х. Сао и соавт. применение цитарабинсодержащих схем в 1-й линии терапии взрослых пациентов с ЛКГ ассоциировалось с более благоприятными исходами и являлось независимым фактором увеличения бессобытийной выживаемости и ОВ. Среди пациентов с мультифокальным моносистемным и мультисистемным ЛКГ расчетные показатели 3-летней бессобытийной выживаемости и ОВ составили 54,7 и 94,4 % соответственно. Неблагоприятными прогностическими факторами являлись ОР⁺ и возраст старше 50 лет [37].

Молекулярная диагностика, ингибиторы *BRAF* и *MEK* в терапии лангергансноклеточного гистиоцитоза

Молекулярно-генетическое исследование имеет важное значение при выборе терапии взрослых пациентов с ЛКГ, поскольку определяет возможность применения ингибиторов компонентов MAPK-сигнального пути. Международные экспертные рекомендации предусматривают обязательное тестирование на *BRAF* V600E всех взрослых пациентов с ЛКГ. При отсутствии данной мутации показано секвенирование нового поколения для выявления других активирующих нарушений сигнального каскада MAPK-ERK, особенно перед назначением терапии 2-й линии [2].

Молекулярный спектр мутаций при ЛКГ у взрослых отличается большей вариабельностью по сравнению с детскими когортами и включает не только мутацию *BRAF* V600E, но и делеции *BRAF*, а также изменения *MAP2K1*. По данным секвенирования нового поколения, мутация *BRAF* V600E определяется в 38,8 % случаев, делеции *BRAF* — в 25,4 %, мутации *MAP2K1* — в 19,4 % [37].

При невозможности получения достаточного количества качественного биопсийного материала дополнительным инструментом диагностики служит исследование цоДНК плазмы крови. Этот метод позволяет выявлять активирующие генетические изменения и может использоваться для динамического мониторинга молекулярного ответа на лечение [2].

Молекулярно-направленная терапия с включением ингибиторов *BRAF* и *MEK* у взрослых пациентов с ЛКГ рассматривается при рецидивирующем или рефрактерном течении заболевания, недостаточном ответе на стандартную терапию, угрозе необратимого нарушения функции органов, необходимости быстрого контроля заболевания, а также при наличии подтвержденных активирующих альтераций MAPK-сигнального пути [2].

Кобиметиниб — первый ингибитор *MEK*, одобренный FDA для лечения взрослых пациентов с гистиоцитарными неоплазиями. Рекомендованный режим терапии составляет 60 мг внутрь 1 раз в сутки с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла до прогрессиро-

вания заболевания или развития неприемлемой токсичности [38]. Вемурафениб зарегистрирован FDA для лечения опухолей с мутацией *BRAF* V600E, включая болезнь Эрдгейма—Честера, тогда как при ЛКГ его применение основано на результатах клинических исследований, описании серии клинических наблюдений и экспертных рекомендациях [2, 27, 39].

Ключевые данные об эффективности подавления *BRAF* у взрослых пациентов с ЛКГ получены в исследовании VE-BASKET (E.L. Diamond и соавт.), включившем пациентов в возрасте старше 16 лет (медиана возраста 61 год) с различными заболеваниями, при которых обнаруживались мутации *BRAF* V600. В анализируемую гетерогенную когорту вошли преимущественно пациенты с болезнью Эрдгейма—Честера ($n = 22$) и ЛКГ ($n = 4$), получавшие вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сутки. ЧОО составила 61,5 %; у всех 4 больных ЛКГ достигнут объективный ответ по критериям оценки ответа для солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), полный метаболический ответ (МО) зарегистрирован у 80 % пациентов. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 86 %, 2-летняя ОВ — 96 % во всей гетерогенной когорте больных [39].

Терапия вемурафенибом сопровождалась высокой частотой НЯ, которые отмечены у всех пациентов. В 31 % случаев потребовалось прекращение лечения вследствие выраженных НЯ и тяжелой токсичности [39]. Наиболее значимыми осложнениями являлись кожная токсичность, артралгии, фотосенсибилизация, увеличение интервала QT и другие эффекты, связанные с подавлением MAPK-сигнального пути.

Эффективность ингибирования *MEK* препаратом кобиметиниб у 18 взрослых пациентов с гистиоцитарными неоплазиями (в том числе 2 случая ЛКГ) оценена в проспективном исследовании II фазы. МО, по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, достигнут у 89 % больных, полный МО — у 72 %. Клинический эффект наблюдался независимо от исходного молекулярного профиля и локализации зон поражения (в том числе ЦНС). Снижение дозы кобиметиниба вследствие токсичности потребовалось 10 (56 %) из 18 пациентов без потери эффективности, а полная отмена препарата отмечена в 1 случае вследствие окклюзии центральной вены сетчатки [40].

После завершения терапии ингибиторами MAPK-сигнального пути высока вероятность реактивации заболевания. В исследовании A.S. Reiner и соавт., включившем пациентов с гистиоцитарными неоплазиями, у которых терапия ингибиторами *BRAF* или *MEK* была прекращена после достижения полного или частичного МО по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, рецидив зарегистрирован в 17 (77 %) случаях из 22. Более длительный период без реактивации после отмены терапии

отмечен у больных с полным МО на момент прекращения лечения; изменениями, отличными от *BRAF*V600E, и при монотерапии ингибитором *MEK* [41].

Таким образом, подавление MAPK-сигнального пути обеспечивает длительный контроль заболевания, но не всегда приводит к полной элиминации патологического клона. В связи с этим важную роль приобретают методы динамического наблюдения, включая ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и молекулярный мониторинг цоДНК, позволяющие оценивать глубину ответа и обосновывать продолжительность терапии [2, 40, 41].

Безопасность длительной молекулярно-направленной терапии требует системного междисциплинарного наблюдения. Проявления токсичности со стороны кожи, костно-суставной и сердечно-сосудистой систем при использовании ингибиторов *BRAF* описаны как в педиатрической, так и во взрослой когорте больных [24, 25, 28, 39]. Для ингибиторов *MEK*, включая кобиметиниб, наиболее характерны акнеформный дерматит, сыпь, зуд, диарея, утомляемость, периферические отеки, повышение активности креатинфосфокиназы, снижение фракции выброса левого желудочка, офтальмологические осложнения — серозная ретинопатия и окклюзия вен сетчатки — и повышение активности аминотрансфераз [38, 40].

План наблюдения пациентов, получивших лечение ингибиторами *BRAF* и *MEK*, должен включать регулярный дерматологический осмотр, электрокардиографию с оценкой интервала QT, эхокардиографию с определением фракции выброса левого желудочка, офтальмологический осмотр (в том числе внеплановый при появлении симптомов), а также лабораторный контроль активности аминотрансфераз и креатинфосфокиназы. Периодичность выполнения указанных рекомендаций определяется инструкцией к препарату, дозой, сопутствующими заболеваниями и выявленной токсичностью [38, 40].

Обсуждение

Внедрение молекулярно-направленной терапии существенно изменило терапевтическую парадигму при ЛКГ, особенно у пациентов с рефрактерным течением и ОР⁺. До появления ингибиторов MAPK-сигнального пути 5-летняя ОВ детей с ЛКГ и ОР⁺, а также при прогрессировании заболевания на фоне терапии 1-й линии составляла около 57 % [10]. Результаты современных исследований показали, что ингибирование *BRAF* и *MEK* способно обеспечить быстрый клинический ответ и высокую вероятность контроля заболевания, однако эффект зависит от возраста, клинической категории ЛКГ, молекулярного профиля и критериев оценки ответа. Для педиатрических когорт наиболее убедительные результаты получены при рефрактерном мультисистемном ЛКГ с мутацией *BRAF*V600E, тогда как у взрослых подавление MAPK-каскада обеспечивает контроль рецидивирующего, рефрактерного и мультисистемного заболевания, включая

случаи с поражением функционально значимых органов [28, 31, 33, 39, 40]. Интерпретация этих данных ограничена гетерогенностью исследований: большинство результатов получено в нерандомизированных сериях с различными критериями оценки ответа, неоднородным составом пациентов и различной продолжительностью наблюдения. В связи с этим выбор препарата в алгоритме лечения должен определяться клиническим фенотипом заболевания, распространенностью патологического процесса, риском необратимого органного повреждения, характером молекулярной альтерации и ожидаемым профилем токсичности. В этом контексте ингибиторы *BRAF* и *MEK* следует рассматривать не как универсальную замену цитотоксической терапии, а как высокоэффективный компонент персонализированного лечения ЛКГ.

Регистрационный статус ингибиторов *BRAF* и *MEK* при ЛКГ неодинаков. Вемурафениб зарегистрирован для терапии меланомы с мутацией *BRAF*V600E и болезни Эрлгейма—Честера, а комбинация дабрафениба с траметинибом — для ряда заболеваний с мутацией *BRAF*V600, включая глиому низкой степени злокачественности у детей в возрасте 1 года и старше, которым требуется системная терапия [26–29]. Непосредственно при ЛКГ эти режимы применяются вне зарегистрированных показаний. Кобиметиниб, напротив, с 2022 г. одобрен FDA в качестве монотерапии гистиоцитарных неоплазий (включая ЛКГ) у взрослых [38]. В каждом случае для назначения препарата вне зарегистрированных показаний необходимы документированное клиническое обоснование, междисциплинарное решение и информированное согласие пациента.

Одной из нерешенных проблем остается определение оптимальной продолжительности лечения и критериев безопасной отмены терапии. Валидированные показатели, позволяющие надежно прогнозировать длительность ремиссии после прекращения приема ингибиторов *BRAF* и *MEK*, отсутствуют. У детей с мультисистемным ЛКГ отмена ингибиторов *BRAF* сопровождалась реактивацией заболевания [33]. Дополнительный фактор риска — сохранение молекулярных признаков ЛКГ. При персистировании *BRAF*V600E (при анализе цоДНК) на фоне терапии риск рецидива после отмены препарата составил 100 % против 33 % при исчезновении маркера ($p = 0,006$) [28]. У взрослых пациентов с гистиоцитарными неоплазиями прекращение терапии ингибиторами *BRAF* или *MEK* после достижения полного или частичного МО также сопровождалось высокой частотой рецидивов: в исследовании A.S. Reiner и соавт. реактивация зарегистрирована у 17 (77 %) из 22 пациентов, тогда как длительная ремиссия сохранялась только у 5 (23 %) из 22 [41]. Совокупность представленных данных свидетельствует, что подавление MAPK-сигнального пути преимущественно обеспечивает длительный контроль активности патологического клона, но в большинстве случаев не приводит к его полной элиминации.

Развитие методов динамической оценки опухолевой нагрузки открывает возможность перехода от эмпирического определения длительности терапии к персонализированным стратегиям лечения. Один из наиболее перспективных подходов — количественное определение *BRAF* V600E при анализе цДНК методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции в сочетании с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Персистенция *BRAF* V600E во время терапии ассоциировалась с развитием рецидива после отмены ингибитора (100 % против 33 %, $p = 0,006$), тогда как динамика метаболической активности по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяла оценивать глубину ответа [28]. Но ни один из этих методов до настоящего времени не валидирован как самостоятельный критерий безопасной отмены терапии [40–42].

Несмотря на высокую эффективность ингибиторов MAPK, длительное подавление сигнального пути сопровождается риском формирования приобретенной резистентности: появлением изменений *MAP2K1*, реактивацией альтернативных изоформ *RAF* и формированием сплайс-вариантов *BRAF*, способных поддерживать передачу сигнала независимо от первоначального механизма ингибирования MAPK [23]. Эти данные определяют интерес к разработке препаратов нового поколения, включая ингибиторы *RAF* II типа, активные в отношении *RAF*-димеров, а также ингибиторы *MEK* и *ERK*, которые представляют собой потенциально эффективные средства преодоления резистентности.

Длительное применение ингибиторов *BRAF* и *MEK* предполагает оценку не только непосредственной эффективности, но и поздней токсичности. У детей особое значение имеет мониторинг физического развития, эндокринной и репродуктивной функции, нейрокогнитивного статуса и риска вторичных новообразований. У взрослых приоритетным направлением является контроль кардиоваскулярной токсичности, офтальмологических осложнений, дерматологических реакций и гепатотоксичности [38, 40]. Поэтому при длительной молекулярно-направленной терапии необходимо стандартизированное междисциплинарное сопровождение пациента врачом-онкологом, гематологом, дерматоло-

гом, офтальмологом, кардиологом и другими специалистами с учетом пораженных органов и систем.

Окончательное определение роли ингибиторов *BRAF* и *MEK* в алгоритмах лечения ЛКГ возможно после проведения проспективных сравнительных исследований, в которых будут оценены не только частота ответа и выживаемость, но и отдаленные побочные эффекты терапии, а также качество жизни, риск необратимого органного повреждения и фармакоэкономические показатели.

Заключение

Молекулярно-направленная терапия ингибиторами *BRAF* и *MEK* стала одним из ключевых направлений лечения ЛКГ с активацией MAPK-сигнального пути. У детей с рефрактерным мультисистемным ЛКГ и мутацией *BRAF* V600E вемурафениб позволил достичь полного или частичного ответа в 54 из 54 случаев к 8-й неделе, а 2-летняя ОВ составила 98 % [28]. В исследовании VE-BASKET все 4 взрослых пациента с ЛКГ достигли объективного ответа; ЧОО составила 61,5 %, 2-летняя ОВ — 96 % во всей гетерогенной когорте из 26 пациентов с ЛКГ и болезнью Эрдейма—Честера [39].

Эффективность молекулярно-направленной терапии определяется не только наличием мутации *BRAF* V600E, но и клинической категорией заболевания, распространенностью поражения, угрозой необратимой органной дисфункции и профилем других молекулярных изменений MAPK-каскада. Вместе с тем высокая частота реактивации после отмены терапии отмечена у 80 % детей и 77 % взрослых пациентов с различными гистиоцитарными неоплазиями [28, 41]. Эти данные указывают на преимущественно контролирующий, а не элиминирующий эффект ингибиторов MAPK.

Дальнейшее развитие терапии ЛКГ связано с внедрением молекулярного мониторинга, определением критериев безопасного прекращения лечения, оптимизацией длительности терапии и проведением проспективных исследований по непосредственному сравнению молекулярно-направленных подходов со стандартными режимами лечения по унифицированным показателям эффективности, безопасности и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emile J.F., Ablat O., Fraïtag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
2. Goyal G., Tazi A., Go R.S. et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022;139(17):2601–21. DOI: 10.1182/blood.2021014343
3. Lorillon G., Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017;26(145):170070. DOI: 10.1183/16000617.0070-2017
4. Salotti J.A., Nanduri V., Pearce M.S. et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2009;94(5):376–80. DOI: 10.1136/adc.2008.144527
5. Liu H., Stiller C.A., Crooks C.J. et al. Incidence, prevalence and survival in patients with Langerhans cell histiocytosis: a national

- registry study from England, 2013–2019. *Br J Haematol* 2022;199(5):728–38. DOI: 10.1111/bjh.18459
6. Guyot-Goubin A., Donadieu J., Barkaoui M. et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):71–5. DOI: 10.1002/pbc.21498
 7. Tang X., Gao J., Ma Z.G. et al. Clinical and prognostic characteristics of 95 cases of Langerhans cell histiocytosis in children: a single-institute experience from 2013 to 2020. *Ann Med* 2021;53(1):1537–46. DOI: 10.1080/07853890.2021.1966085
 8. Haupt R., Minkov M., Astigarraga I. et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175–84. DOI: 10.1002/pbc.24367
 9. Gadner H., Minkov M., Grois N. et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121(25):5006–14. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455774
 10. Neuberg D., Arceci R.J. When “rare” is no excuse for progress. *Blood* 2013;121(25):4970–2. DOI: 10.1182/blood-2013-05-498675
 11. Donadieu J., Bernard F., van Noesel M. et al.; Salvage Group of the Histiocyte Society. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood* 2015;126(12):1415–23. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635151
 12. Parekh D., Lin H., Batajoo A. et al. Clofarabine monotherapy in aggressive, relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2024;204(5):1888–93. DOI: 10.1111/bjh.19376
 13. Pegoraro F., Kondyli M., Prudowsky Z.D., van Halteren A.G.S. Histiocyte Society blueprint for Langerhans cell histiocytosis research: from cell-of-origin to a more comprehensive cure. *Haematologica* 2025;110(11):2588–602. DOI: 10.3324/haematol.2024.286478
 14. Histiocyte Society. LCH-IV: international collaborative treatment protocol for children and adolescents with langerhans cell histiocytosis. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT02205762. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02205762> (accessed July 2026)
 15. Lehnbecher T. Clinical Study Report LCH-IV-G 2016: German treatment optimization study for children with *de novo* and relapsed Langerhans cell histiocytosis (LCH) as part of the international study LCH-IV. Frankfurt am Main: Goethe University; 2025. EudraCT No. 2016-003568-38. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003568-38/results> (accessed July 2026.)
 16. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083
 17. Chakraborty R., Hampton O.A., Shen X. et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in *MAP2K1* and *BRAF* support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood* 2014;124(19):3007–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577825
 18. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A. et al. *BRAF* mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3023–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508
 19. Lavoie H., Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015;16(5):281–98. DOI: 10.1038/nrm3979
 20. Cope N., Novak B., Candelora C. et al. Biochemical characterization of full-length oncogenic *BRAF*V600E together with molecular dynamics simulations provide insight into the activation and inhibition mechanisms of RAF kinases. *ChemBioChem* 2019;20(22):2850–61. DOI: 10.1002/cbic.201900266
 21. Dankner M., Rose A.A.N., Rajkumar S. et al. Classifying *BRAF* alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene* 2018;37(24):3183–99. DOI: 10.1038/s41388-018-0171-x
 22. Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma. *Nature* 2010;467(7315):596–9. DOI: 10.1038/nature09454
 23. 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
 24. 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
 25. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013;18(3):314–22. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0333
 26. U.S. Food and Drug Administration. ZELBORAF (vemurafenib) prescribing information. Initial U.S. approval: 2011. Silver Spring (MD): FDA, 2011. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf
 27. U.S. Food and Drug Administration. Approval package for ZELBORAF (vemurafenib), NDA 202429/S-016: Erdheim–Chester disease with *BRAF*V600 mutation. Approval date: November 6, 2017. Silver Spring (MD): FDA, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/202429Orig1s016.pdf
 28. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M. et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2857–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00456
 29. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a *BRAF*V600E mutation. Silver Spring (MD): FDA, 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>
 30. Yang Y., Wang D., Cui L. et al. Effectiveness and safety of dabrafenib in the treatment of 20 Chinese children with *BRAF*V600E-mutated Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Res Treat* 2021;53(1):261–9. DOI: 10.4143/crt.2020.769
 31. Whitlock J.A., Geoerger B., Dunkel I.J. et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in *BRAF*V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Blood Adv* 2023;7(15):3806–15. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008414
 32. Ouyang H., Yao H., He C. et al. Dabrafenib or trametinib in pediatric Langerhans cell histiocytosis with bone lesions: a retrospective efficacy and safety study. *BMC Cancer* 2026;26(1):604. DOI: 10.1186/s12885-026-15940-4
 33. Cournoyer E., Ferrell J., Sharp S. et al. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders. *Haematologica* 2024;109(4):1137–48. DOI: 10.3324/haematol.2023.283295
 34. Lei J., Wang W., Lin D. et al. Vemurafenib combined with chemotherapy achieved sustained remission in pediatric LCH: a multi-center observational study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(1):31. DOI: 10.1007/s00432-023-05551-y
 35. Evseev D., Osipova D., Kalinina I. et al. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric *BRAF*V600E-positive LCH. *Blood Adv* 2023;7(18):5246–57. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009067
 36. Donadieu J., Evseev D., Pegoraro F. et al. Long-term MAPK inhibition of childhood refractory-Langerhans cell histiocytosis: an observational study of 288 patients. *Blood Adv* 2026;10(10):3733–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025018651
 37. Cao X.X., Duan M.H., Zhao A.L. et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol* 2022;97(2):203–8. DOI: 10.1002/ajh.26412
 38. U.S. Food and Drug Administration. COTELLIC (cobimetinib) prescribing information. Silver Spring (MD): FDA, 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206192s005lbl.pdf

39. Diamond E.L., Subbiah V., Lockhart A.C. et al. Vemurafenib for *BRAF* V600-mutant Erdheim–Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018;4(3):384–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5029
40. Diamond E.L., Durham B.H., Ulaner G.A. et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019;567(7749):521–4. DOI: 10.1038/s41586-019-1012-y
41. Reiner A.S., Durham B.H., Yabe M. et al. Outcomes after interruption of targeted therapy in patients with histiocytic neoplasms. *Br J Haematol* 2023;203(3):389–94. DOI: 10.1111/bjh.18964
42. Awada G., Seremet T., Fostier K. et al. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition. *Blood Adv* 2018;2(16):2156–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018021782

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Ю.Ю. Клишина, Т.С. Бельшева, П.А. Зейналова, О.А. Милованова: разработка концепции и дизайна статьи, поиск и анализ литературы по теме статьи, написание, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, Yu.Yu. Klishina, T.S. Belysheva, P.A. Zeynalova, O.A. Milovanova: concept and design development, search and analysis of literature on the article topic, article writing and editing, final article approval.

All authors made equal contributions to this article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Ю.Ю. Клишина / Yu.Yu. Klishina: <https://orcid.org/0009-0008-7086-0387>

Т.С. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.А. Милованова / O.A. Milovanova: <https://orcid.org/0000-0002-6260-6193>

Конфликт интересов. Т.Т. Валиев, заместитель главного редактора, и П.А. Зейналова, главный редактор журнала «Онкогематология», не участвовали в рецензировании рукописи и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. T.T. Valiev, Deputy editor-in-chief, and P.A. Zeynalova, editor-in-chief of Oncohematology journal, did not participate in reviewing the manuscript and declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-74-86>

Предикторы эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьева

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

Контакты: Максим Валерьевич Соловьев maxsolovej@mail.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) остается хроническим онкогематологическим заболеванием, однако результаты ее терапии значительно улучшились благодаря внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов и высокодозных методик с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Рядом исследователей показано, что эффективность высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК превосходит применение только низкоинтенсивного противоопухолевого воздействия даже в эпоху таргетных препаратов. Несмотря на это, рецидивы заболевания после ауто-ТГСК остаются основной проблемой, лимитирующей возможности биологического излечения ММ. Представляется важным определить значимые прогностические факторы, коррекция которых может способствовать предотвращению неблагоприятных исходов лечения ММ.

Цель исследования – определить эффективность ауто-ТГСК и изучить показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных ММ в зависимости от различных клинико-лабораторных параметров.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включены 803 больных ММ в возрасте 19–69 лет (медиана – 54 года), которым с июня 2000 г. по январь 2025 г. выполнена высокодозная химиотерапия с последующей однократной или тандемной ауто-ТГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с обновленными критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) (2014). Перед сбором стволовых гемопоэтических клеток всем больным проводили индукционную терапию, включающую только химиотерапевтические препараты (VAD, EDAP) – в 38 случаях, бортезомиб – в 765, леналидомид – в 217, даратумумаб – в 51. Однократная высокодозная химиотерапия (мелфалан 140–200 мг/м²) с последующей ауто-ТГСК проведена 515 пациентам, тандемная – 288. Противоопухолевый ответ оценен (для ретроспективной группы – пересмотрен) у всех пациентов согласно критериям IMWG-2016 после индукционной терапии, перед выполнением ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc.

Результаты. У 53 % больных ММ в дебюте заболевания определялась секреция иммуноглобулина G, плазмочитомы выявлены в 39 % случаев, IIIA стадия по Durie–Salmon установлена у 71 % больных. После ауто-ТГСК частота достижения строгой полной ремиссии составила 29 %, полной ремиссии – 26 %, очень хорошей частичной ремиссии – 31 %, частичной ремиссии – 8 %, стабилизации заболевания – 2 %, прогрессирования/рецидива – 4 %. Суммарно улучшение противоопухолевого ответа на 100-й день после 1-й ауто-ТГСК отмечалось у 320 (40 %) больных ММ по сравнению с результатами индукционного лечения. После завершения высокодозного этапа, включающего 1 или 2 ауто-ТГСК, в 58 % случаев назначалась поддерживающая терапия, в 42 % случаев больные наблюдались до прогрессирования без посттрансплантационного лечения. Медиана ВБП составила 36 мес, при этом вероятность 5-летней ВБП – 32 %, 10-летней – 20 %. Медиана ВБП в группе больных стандартного цитогенетического риска была статистически значимо выше и составила 40 мес (95 % доверительный интервал 32–43) против 26 мес (95 % доверительный интервал 14–37) в группе высокого риска ($p < 0,05$).

По результатам оценки параметров выживаемости в зависимости от достигнутого после ауто-ТГСК противоопухолевого ответа медиана ВБП составила 104 мес при констатации строгой полной ремиссии; 29 мес – при полной ремиссии; 30 мес – при очень хорошей частичной ремиссии; 19 мес – при частичной ремиссии; 5 мес – при стабилизации заболевания; 4 мес – при прогрессировании/рецидиве на 100-й день после ауто-ТГСК ($p < 0,001$). Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса показали, что вероятность рецидива/прогрессирования заболевания после ауто-ТГСК статистически значимо связана с 3 факторами: III стадией по международной системе стадирования, недостижением строгой полной ремиссии после ауто-ТГСК и отсутствием поддерживающей терапии ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты продолжительного наблюдения позволяют подтвердить высокую значимость ауто-ТГСК в алгоритме лечения больных ММ, поскольку вероятность сохранения ремиссии, достигнутой после трансплантации, в течение 10 лет составила 20 %.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, минимальная остаточная болезнь, поддерживающая терапия

Для цитирования: Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Соловьева М.В. Предикторы эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Онкогематология 2026;21(3): 74–86.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-74-86>

Predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation efficacy in patients with multiple myeloma

M. V. Solovev, L. P. Mendeleva, M. V. Soloveva

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

Contacts: Maksim Valerevich Solovev maxsolovej@mail.ru

Background. Multiple myeloma (MM) remains a chronic hematologic malignancy. However, treatment outcomes have improved significantly due to the introduction of new targeted agents and high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) into clinical practice. Several researchers have demonstrated that the efficacy of high-dose chemotherapy with auto-HSCT is superior to the use of low-intensity antitumor therapy alone, even in the era of targeted agents. Despite this, disease relapses after auto-HSCT remains a major problem limiting the potential for a biological cure for MM. It is important to identify significant prognostic factors whose correction could help prevent adverse outcomes in MM treatment.

Aim. To determine the efficacy of auto-HSCT and to study progression-free survival (PFS) rates of MM patients depending on various clinical and laboratory parameters.

Materials and methods. The single-center study included 803 patients with MM aged from 19 to 69 years (median 54 years), who underwent high-dose chemotherapy followed by single or tandem auto-HSCT from June 2000 to January 2025. The diagnosis was established in accordance with the criteria adopted by the International Myeloma Working Group (IMWG) with successively revised parameters and updated in 2014. Before the collection of hematopoietic stem cells all patients received induction therapy, including chemotherapeutic agents only (VAD, EDAP) in 38 cases, bortezomib in 765 cases, lenalidomide in 217 patients, and daratumumab in 51 cases. Single high-dose chemotherapy (melphalan 140–200 mg/m²) followed by auto-HSCT was administered to 515 patients, and tandem chemotherapy was administered to 288 patients. The antitumor response was assessed (revised for the retrospective group) for all patients according to the IMWG-2016 criteria after induction therapy, before auto-HSCT, and on day 100 thereafter. The study results were statistically analyzed using MedCalc.

Results. Immunoglobulin G secretion was detected in 53 % of MM patients at disease onset, plasmacytomas were detected in 39 % of cases, and Durie–Salmon stage IIIA was diagnosed in 71 % of patients. After auto-HSCT, the rate of achieving stringent complete remission was 29 %, complete remission – 26 %, very good partial remission – 31 %, partial remission – 8 %, stabilization of disease – 2 %, and progression/relapse was recorded in 4 % of patients. A total of 320 (40 %) patients with MM showed an improvement in the antitumor response on the day 100 after the first auto-HSCT compared with the results of induction treatment. After completion of the high-dose phase, including one or two auto-HSCT, maintenance therapy was prescribed in 58 % of cases and in 42 % of cases, patients were monitored until progression without post-transplant treatment. The median PFS of patients was 36 months, while the probability of 5-year PFS was 32 %, and 10-year PFS – 20 %. The median PFS in the group of patients with standard cytogenetic risk was significantly higher and amounted to 40 months (95 % confidence interval 32–43) versus 26 months (95 % confidence interval 14–37) in the high-risk group ($p < 0.05$).

Based on the results of survival parameters assessment depending on the antitumor response achieved after auto-HSCT the median PFS was 104 months in case of stringent complete remission, 29 months for complete remission, 30 months for very good partial remission, 19 months for partial remission, 5 months for disease stabilization, and 4 months for progression/relapse on the day 100 after auto-HSCT ($p < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis showed that the probability of disease relapse/progression after autologous stem cell transplantation was statistically significantly associated with three factors: stage III (International Staging System), failure to achieve a stringent complete remission after auto-HSCT, and the absence of maintenance therapy ($p < 0.05$).

Conclusion. A long-term follow-up period allows confirming the high significance of auto-HSCT in the treatment algorithm for MM patients, as the probability of maintaining remission achieved after transplantation for 10 years was 20 %.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, minimal residual disease, maintenance therapy

For citation: Solovev M.V., Mendeleva L.P., Soloveva M.V. Predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation efficacy in patients with multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(3): 74–86. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-74-86>

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное новообразование, субстратом которого являются плазматические клетки. Моноклональный парапротеин, продуцируемый опухолевыми клетками, является причиной развития различных симптомов, многообразие которых формирует клиническую картину. ММ остается хроническим онкогематологическим заболеванием, однако результаты ее терапии значительно улучшились благодаря внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов и высокодозных методик с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ряде гематологических заболеваний входит в стратегию лечения более 50 лет [1]. Если применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при ММ ограничено по причине высокой трансплантационной летальности и значительной частоты развития иммунных осложнений, то ауто-ТГСК является стандартом лечения сохраненных пациентов в возрасте до 65–70 лет.

Эффективность высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК превосходит применение только низкоинтенсивного противоопухолевого воздействия даже в эпоху таргетных препаратов [2, 3]. Несмотря на это, рецидивы заболевания после ауто-ТГСК остаются основной проблемой, лимитирующей возможности биологического излечения ММ [4]. Представляется важным определить значимые прогностические факторы, коррекция которых может способствовать предотвращению неблагоприятных исходов лечения ММ [5–8]. Среди таких факторов рассматриваются отсутствие противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК, стадия заболевания и цитогенетические аномалии высокого риска, связанные с неблагоприятными результатами терапии [9–12]. Описаны системы оценки, учитывающие дополнительные факторы, такие как возраст и коморбидные состояния, которые также позволяют прогнозировать выживаемость больных [13, 14].

Разный подход к определению цитогенетических aberrаций высокого риска в исследованиях, посвященных изучению роли ауто-ТГСК при ММ, обуславливает получение противоречивых результатов. По мере накопления массива данных о выживаемости больных в совокупности с изменением стандартов терапии трансформируются и системы стратификации риска. Так, каждая из 3 aberrаций (del17p, t(4;14) и t(14;16)), включенных в 2015 г. в пересмотренную международную систему стадирования, длительное время считалась генетическим нарушением высокого риска, а их сочетание свидетельствовало об ультравысоком риске. В 2022 г. t(14;16) не вошла в международную систему стадирования 2-го пересмотра, но классификация дополнилась оценкой копийности 1q21 [15]. В 2024 г. опубликованы данные обновленного консенсуса по определению aberrаций высокого цитогене-

тического риска согласно рекомендациям международной рабочей группы по изучению ММ (International Myeloma Society/International Myeloma Working Group, IMS-IMWG) [16]. В новой классификации del17p13/мутация TP53 остается независимым неблагоприятным фактором. Выявление одной из транслокаций с вовлечением генов тяжелой цепи t(4;14), t(14;16) или t(14;20) считается признаком высокого риска только в сочетании с амплификацией 1q21 или del1p32. Также к признакам высокого риска отнесены сочетание амплификации 1q21 с del1p32, наличие биаллельной del1p32. Кроме того, концентрация β 2-микроглобулина $>5,5$ мг/л при нормальной функции почек принята сообществом экспертов в качестве признака миеломы высокого риска. Представляется важным оценить выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных ММ, которым выполнена ауто-ТГСК, в зависимости от обновленных цитогенетических критериев.

Влияние ауто-ТГСК на исходы лечения больных ММ, осложненной плазмочитомой, продолжает изучаться. Разный подход к определению мягкотканного поражения при ММ препятствует уточнению этого вопроса. N. Gagelmann и соавт. представили результаты анализа данных 488 больных ММ с плазмочитомой (как костными, так и экстрамедуллярными), которым выполнялась ауто-ТГСК [17]. Авторы показали, что у больных с экстрамедуллярным поражением преобладали цитогенетические aberrации высокого риска. Параметры выживаемости в этой группе больных были значимо хуже при однократной ауто-ТГСК по сравнению с группами больных с костными плазмочитомой или без таковых. При этом отмечалось, что стратегия тандемной трансплантации нивелировала плохой прогноз.

Данные об эффективности ауто-ТГСК, полученные в ходе анализа реальной клинической практики у отдельных категорий больных ММ, представляют особую ценность. Они позволяют оценить результаты терапии больших когорт пациентов, обладающих различными клиническими характеристиками, включающими не только стадию заболевания, но и наличие или отсутствие плазмочитомы, достижение противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК и после нее, назначение поддерживающей терапии и многое другое.

Анализ различных клинических факторов, способных оказать влияние на эффективность ауто-ТГСК у больных ММ в условиях реальной клинической практики, — актуальная задача.

Цель исследования — оценка непосредственной эффективности ауто-ТГСК и определение показателей ВБП больных ММ в зависимости от различных клинико-лабораторных параметров.

Материалы и методы

В одноцентровое исследование включены 803 пациента (373 мужчины, 430 женщин) с ММ в возрасте 19–69 лет (медиана — 54 года), которым с июня 2000 г.

по январь 2025 г. выполнена высокодозная химиотерапия с последующей однократной или тандемной ауто-ТГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с обновленными критериями IMWG (2014).

Для определения цитогенетических параметров риска 268 пациентам проводили позитивную иммуномагнитную селекцию CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138. 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. При обнаружении t(4;14), t(14;16) или t(14;20) в сочетании с +1q и/или del(1p32), а также моноаллельной del(1p32) вместе с 1q gain или биаллельной del(1p32) либо del17p13 больного относили к группе высокого цитогенетического риска [16].

Перед сбором гемопоэтических стволовых клеток всем больным проводили индукционную терапию, включающую только химиотерапевтические препараты (VAD, EDAP) — в 38 случаях, бортезомиб — в 765, леналидомид — в 217, даратумумаб — в 51. Сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток проводили с использованием химиотерапевтических препаратов (циклофосфамид в дозе 2–6 г/м² или DNAP) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у 695 пациентов, только гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (при стабильном состоянии кроветворения) — у 97; плериксафор дополнительно применяли у 10 больных; эксфузию костного мозга проводили 1 больному. Однократная высокодозная химиотерапия (мелфалан 140–200 мг/м²) с последующей ауто-ТГСК проведена 515 пациентам, тандемная — 288. Ауто-ТГСК на фоне программного гемодиализа выполнена 21 пациенту. Противоопухолевый ответ оценен (для ретроспективной группы — пересмотрен) у всех пациентов согласно критериям IMWG-2016 после индукционной терапии, перед ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Для детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) проводили исследование костного мозга методом 8-цветной (2015–2021 гг.) и 12-цветной (с 2022 г.) проточной цитометрии с помощью панели антител к следующим антигенам: CD38, CD138, CD45, CD56, CD117, CD19, CD27, CD200, CD269, CD319, κ, λ. МОБ-негативный статус определяли при обнаружении менее 20 клональных плазматических клеток среди 2 млн лейкоцитов (<0,001 %; предел обнаружения 10⁻⁵). Поддерживающую терапию после ауто-ТГСК проводили 460 больным, при этом леналидомид назначали в 275 случаях, бортезомиб — в 129, интерферон — в 35, талидомид — в 12, даратумумаб — в 4, иксазомиб — в 4, карфилзомиб — в 1. Каждые 3 мес после ауто-ТГСК проводили иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи для оценки противоопухолевого ответа. Последнее обновление статуса пациентов (ремиссия/рецидив) проведено в январе 2026 г.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc v.23.4.8. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера с оценкой статистической значимости с помощью *log-rank*-теста. Регрессионный анализ Кокса (с оценкой отношения рисков) проводили для определения зависимости риска рецидива/прогрессирования от клинико-лабораторных параметров.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Наибольшая доля пациентов (24,0 %) относилась к возрастной когорте 51–55 лет; 22,2 % — 56–60 лет; 16,7 % — 46–50 лет (рис. 1).

У 53 % больных ММ в дебюте заболевания определялась секреция иммуноглобулина G, плазмцитомы выявлены в 39 % случаев, IIIA стадия по Durie–Salmon — в 71 %. Стадирование по международной системе (International Staging System, ISS) выполнено 502 больным: I стадия установлена у 196, II стадия — у 126, III стадия — у 180.

Цитогенетическое исследование костного мозга выполнено 268 пациентам, у 19 % определены цитогенетические аберрации высокого риска.

В результате индукционной терапии перед выполнением ауто-ТГСК 64 пациента достигли строгой полной ремиссии (сПР), 216 — полной ремиссии (ПР), 345 — очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР), 139 — частичной ремиссии (ЧР), 16 — стабилизации заболевания (СЗ); у 23 констатирован рецидив или прогрессирование заболевания.

Оценена динамика числа однократных и тандемных ауто-ТГСК больным ММ, включенным в исследование с 2000 по 2025 г. (рис. 2). Число ауто-ТГСК с 2000 по 2008 г. не превышало 21 в год. С 2009 по 2013 г. отмечен рост числа ежегодных ауто-ТГСК с 37 до 54.

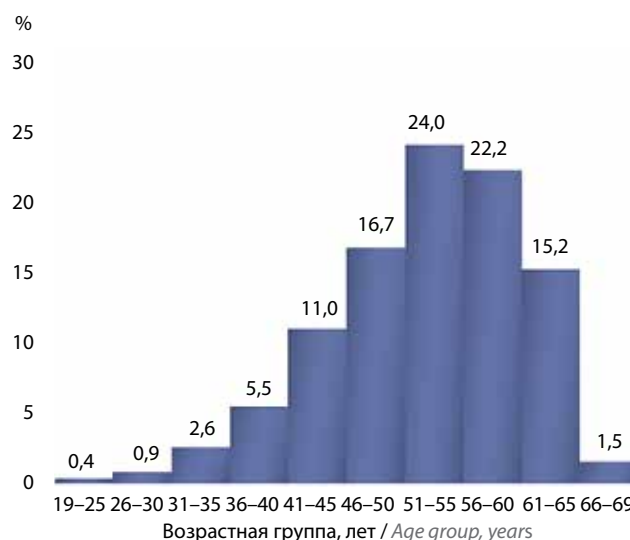


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту
Fig. 1. Distribution of patients by age

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой (ММ) ($n = 803$)**Table 1.** Characteristics of multiple myeloma (MM) patients ($n = 803$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	54 (19–69)
Мужчины/женщины, n Males/females, n	373/430
Тип секретиции, n (%): Type of secretion, n (%):	
G	429 (53,0)
A	134 (17,0)
BJ	190 (24,0)
D	11 (1,3)
M	4 (0,5)
несекретирующая non-secretory	17 (2,0)
свободные легкие цепи free light chains	9 (1,1)
биклональная (A + G) biclonal (A + G)	4 (0,5)
нет данных no data	5 (0,6)
Стадия по Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%):	
IA, IB	54 (7)
IIA	32 (4)
IIIB	8 (1)
IIIA	568 (71)
IIIB	141 (17)
Стадия по международной системе стадирования ($n = 502$), n (%): Stage (International Staging System) ($n = 502$), n (%):	
I	196 (39)
II	126 (25)
III	180 (36)
Стадия по пересмотренной международной системе стадирования ($n = 248$), n (%): Stage (revised International Staging System) ($n = 248$), n (%):	
I	25 (10)
II	126 (51)
III	97 (39)
Медиана концентрации гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	105 (36–177)
Медиана концентрации тромбоцитов (диапазон), 10^9 /л Median platelets count (range), 10^9 /L	186 (10–755)
Медиана концентрации лейкоцитов (диапазон), 10^9 /л Median leukocytes count (range), 10^9 /L	5,65 (1,26–34,50)
Медиана концентрации креатинина (диапазон), мкмоль/л Median creatinine level (range), $\mu\text{mol/L}$	91 (34–2435)
Скорость клубочковой фильтрации (расчетная формула СКД-EPI) <40 мл/мин, n (%) Glomerular filtration rate (CKD-EPI calculation formula) less than 40 mL/min, n (%)	149 (19)

Заместительная почечная терапия в дебюте ММ, n (%) Renal replacement therapy at the onset of MM, n (%)	41 (5)
Медиана активности лактатдегидрогеназы (диапазон), Е/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	335 (65–3161)
Медиана содержания плазматических клеток в миелограмме (диапазон), % Median plasma cells in bone marrow aspiration (range), %	25,0 (0,4–97,0)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> ($n = 268$), n (%): Fluorescence <i>in situ</i> hybridization ($n = 268$), n (%):	
стандартный риск standard risk	218 (81)
высокий риск high risk	50 (19)
Плазмоцитомы, n (%): Plasmacytomas, n (%):	
Есть Yes	314 (39)
Нет No	489 (61)

С 2014 по 2024 г. проводилось 51–100 ауто-ТГСК в год. Суммарно за весь период выполнено 1091 ауто-ТГСК: 515 – однократные, 288 – tandemные.

У 6 пациентов в ранние сроки после ауто-ТГСК до восстановления показателей периферической крови констатированы тяжелые инфекционные осложнения, приведшие к смертельному исходу. Ранняя летальность после ауто-ТГСК составила 0,7 %.

Оценка противоопухолевого ответа на 100-й день после 1-й ауто-ТГСК проведена 792 больным ММ. Частота достижения сПР составила 29 %, ПР – 26 %, ОХЧР – 31 %, ЧР – 8 %, СЗ – 2 %, прогрессирования/рецидива – у 4 % (рис. 3).

Выполнение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК характеризовалось значимым углублением противоопухолевого ответа за счет увеличения доли пациентов, достигших сПР, с 8 до 29 % и уменьшения доли лиц с ОХЧР с 43 до 31 % и с ЧР с 17 до 8 %. Ауто-ТГСК, реализованная на фоне СЗ или прогрессирования/рецидива, не принесла значимого противоопухолевого эффекта: до ауто-ТГСК и на 100-й день после нее доля больных с СЗ составила 2 %.

Для углубления противоопухолевого ответа и/или увеличения продолжительности достигнутой ремиссии 286 пациентам через 2–9 мес (медиана 4,5 мес) после 1-й ауто-ТГСК выполнена 2-я.

Выполнение tandemной ауто-ТГСК характеризовалось практически двукратным увеличением доли пациентов, достигших сПР, – с 16 % после 1-й ауто-ТГСК до 31 % на 100-й день после 2-й ауто-ТГСК. Снизилась доля больных, достигших ОХЧР, с 44 % после 1-й ауто-ТГСК до 30 % на 100-й день после 2-й ауто-ТГСК (рис. 4).

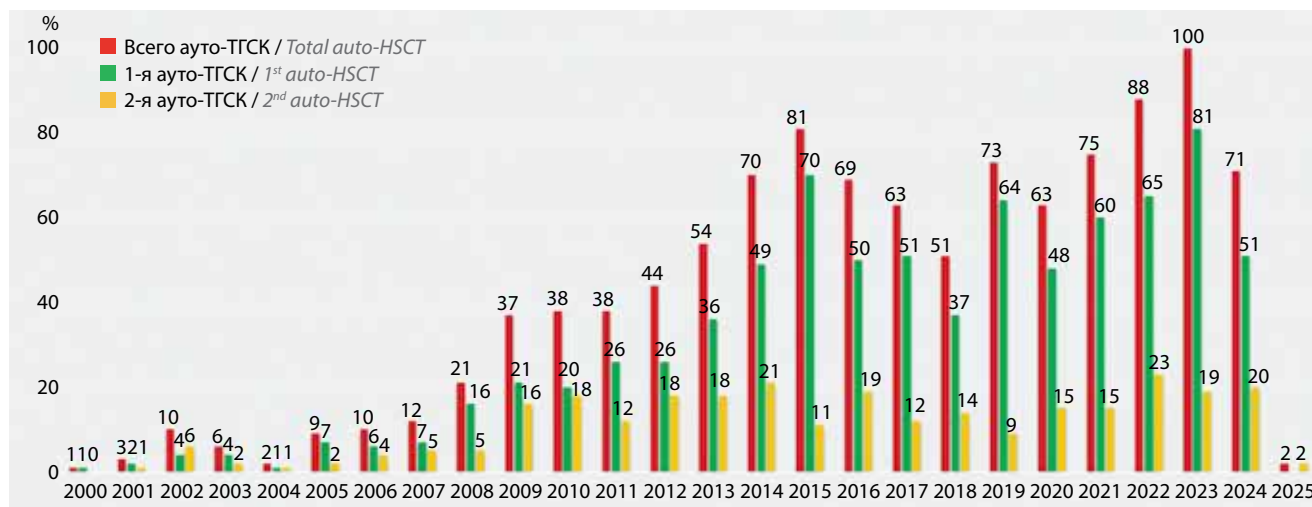


Рис. 2. Динамика выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) больным множественной миеломой с 2000 по 2025 г.

Fig. 2. Dynamics of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in multiple myeloma patients from 2000 to 2025

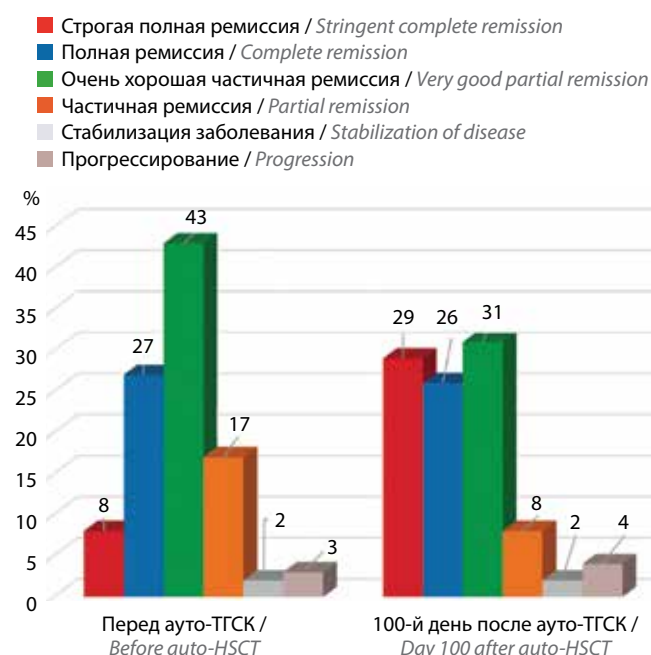


Рис. 3. Противоопухолевый ответ перед 1-й трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и на 100-й день после нее (n = 792)

Fig. 3. Antitumor response before 1st autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and at day 100 after that (n = 792)

Оценить влияние высокодозной химиотерапии с последующей однократной или тандемной ауто-ТГСК для каждой группы пациентов позволяет диаграмма Санкей (рис. 5). Суммарно улучшение противоопухолевого ответа на 100-й день после 1-й ауто-ТГСК отмечалось у 320 (40 %) больных ММ по сравнению с результатами индукционного лечения. Среди пациентов с ПР перед ауто-ТГСК 43 % углубили ответ до сПР на 100-й день после ауто-ТГСК. В случае достижения ОХЧР на этапах индукционного лечения 41 % пациен-

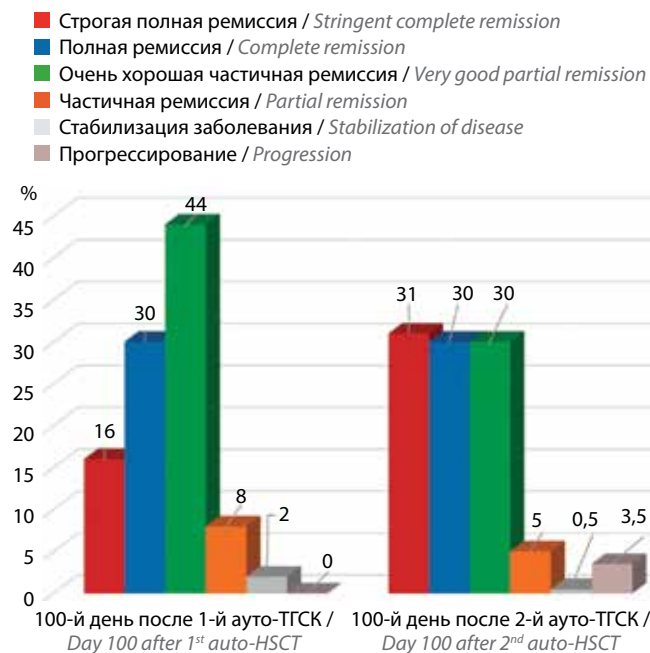


Рис. 4. Противоопухолевый ответ перед 2-й трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и на 100-й день после нее (n = 286)

Fig. 4. Antitumor response before 2nd autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and at day 100 after that (n = 286)

тов улучшали противоопухолевый ответ на 100-й день после ауто-ТГСК, при этом 20 % достигали сПР, 21 % — ПР. В случае выполнения 1-й ауто-ТГСК на фоне ЧР углубление ответа на 100-й день после трансплантации констатировано в 51 % случаев: в 2 % случаев достигнута сПР, в 11 % — ПР, в 38 % — ОХЧР. Единичные больные улучшали противоопухолевый ответ после ауто-ТГСК на фоне СЗ или прогрессирования/рецидива.

Вторая ауто-ТГСК выполнена 36 % (n = 286) больных, при этом в зависимости от противоопухолевого

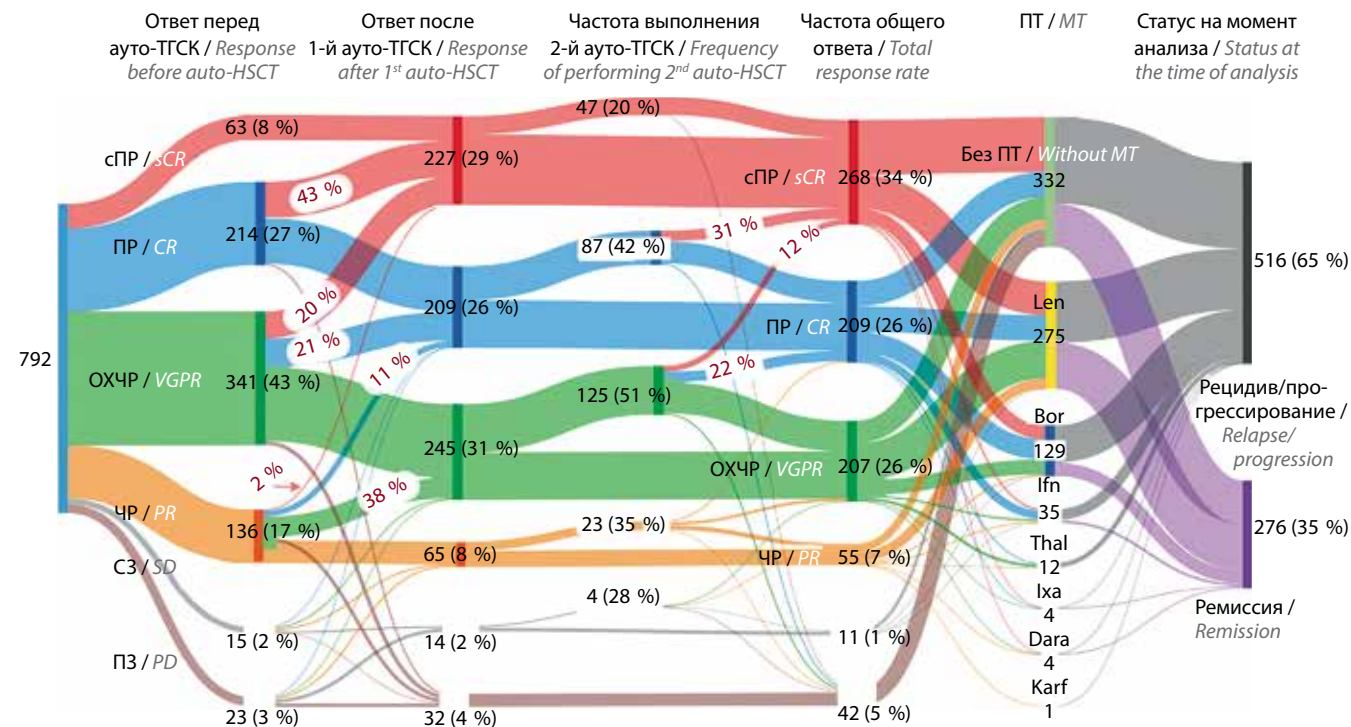


Рис. 5. Частота противоопухолевого ответа на разных этапах лечения и статус пациентов на момент анализа данных. сПР — строгая полная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПТ — поддерживающая терапия; Len — леналидомид; Bor — бортезомиб; Ifn — интерферон; Thal — талидомид; Ixa — иксазомиб; Dara — даратумумаб; Karf — карфилзомиб

Fig. 5. Antitumor response rate at different treatment phases and patient status at the time of data analysis. sCR — stringent complete remission; CR — complete remission; PR — partial remission; VGPR — very good partial remission; SD — stabilization of disease; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; MT — maintenance therapy; Len — lenalidomide; Bor — bortezomib; Ifn — interferon; Thal — thalidomide; Ixa — ixazomib; Dara — daratumumab; Karf — carfilzomib

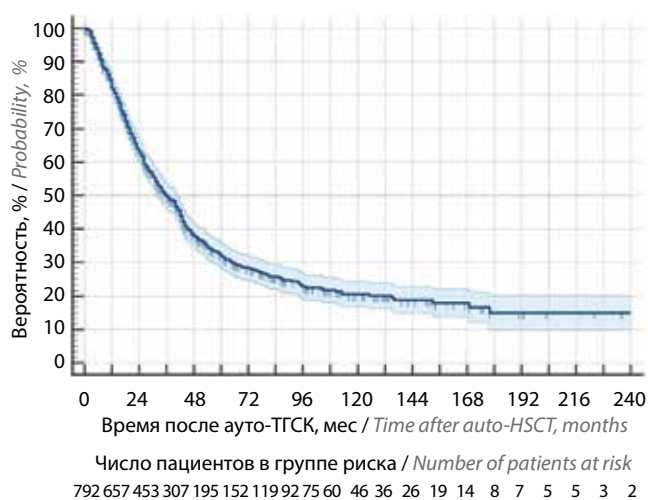


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой, включенных в анализ. Ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 6. Progression-free survival in multiple myeloma patients included in the analysis. Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

ответа, достигнутого после 1-й ауто-ТГСК, частота выполнения 2-й трансплантации варьировала от 20 до 51 %. В 125 (51 %) случаях 2-ю ауто-ТГСК проводили

в группе больных с сохраняющейся ОХЧР на 100-й день после 1-й ауто-ТГСК. При выполнении 2-й ауто-ТГСК на фоне ПР улучшение противоопухолевого ответа до сПР наблюдалось в 31 % случаев, на фоне ОХЧР — в 34 %, при этом сПР достигали 12 % больных, ПР — 22 %.

После завершения высокодозного этапа, включающего 1 или 2 ауто-ТГСК, в 58 % случаев назначалась поддерживающая терапия, в 42 % случаев больные наблюдались до прогрессирования без посттрансплантационного лечения. В качестве поддерживающей терапии леналидомид назначался в 58,0 % ($n = 275$) случаев, бортезомиб — в 28,0 % ($n = 129$), интерферон — в 8,0 % ($n = 35$), талидомид — в 4,0 % ($n = 12$), иксазомиб — в 0,9 % ($n = 4$), даратумумаб — в 0,9 % ($n = 4$), карфилзомиб — в 0,2 % ($n = 1$).

При медиане времени наблюдения 51 мес у 35 % ($n = 276$) больных сохранялась ремиссия продолжительностью 3–279 мес, у 65 % ($n = 516$) констатированы прогрессирование/рецидив ММ через 3–281 мес после выполнения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК.

Медиана ВБП больных составила 36 мес, вероятность 5-летней ВБП — 32 %, 10-летней — 20 % (рис. 6).

Далее нами проведен анализ показателей ВБП в зависимости от стадии заболевания по ISS. Среди

495 больных с доступными результатами концентрации β_2 -микроглобулина и альбумина в дебюте заболевания I стадия определена в 194 (39 %) случаях, II стадия – в 126 (26 %), III стадия – в 175 (35 %). Медиана ВБП при установлении I стадии была статистически значимо выше и составила 43 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 35–56) против 32 мес (95 % ДИ 24–41) при II стадии и 26 мес (95 % ДИ 22–31) при III стадии ($p < 0,001$) (рис. 7).

На следующем этапе оценено прогностическое влияние наличия плазмцитом у больных ММ на продолжительность ВБП. Среди 792 пациентов плазмцитомы в дебюте заболевания выявлены у 310 (39 %), у 482 (61 %) мягкотканые компоненты отсутствовали. Медиана ВБП больных в зависимости от наличия плазмцитом в дебюте заболевания статистически значимо не различалась и составила 41 мес (95 % ДИ 31–46) при обнаружении мягкотканых компонентов против 35 мес (95 % ДИ 31–40) при их отсутствии ($p = 0,2$). Таким образом, выполнение ауто-ТГСК позволяет нивелировать неблагоприятный прогностический риск, связанный с наличием костных и внекостных плазмцитом в дебюте ММ.

Параметры выживаемости в зависимости от наличия поражения почек в дебюте заболевания и необходимости проведения заместительной почечной терапии представлены в табл. 2. Среди 644 больных ММ с подстадией А по классификации Durie–Salmon (концентрация креатинина сыворотки <177 мкмоль/л) рецидив заболевания после ауто-ТГСК констатирован в 418 (65 %) случаях. У больных с подстадией В (концентрация креатинина сыворотки ≥ 177 мкмоль/л) и без потребности в заместительной почечной терапии рецидив выявлен в 66 (62 %) случаях. При необходимости проведения заместительной почечной терапии в дебюте ММ, осложненной острым почечным повреждением, рецидив заболевания констатирован у 32 (78 %) из 41 пациента. Параметры ВБП статистически значимо не различались у больных ММ в зависимости от поражения почек в дебюте заболевания. Медиана ВБП составила 35 мес при подстадии А против 41 мес при

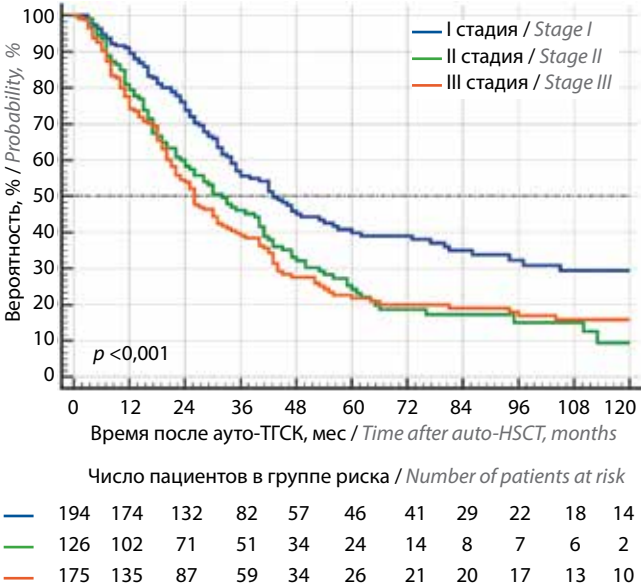


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой в зависимости от стадии по международной системе стадирования. Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 7. Progression-free survival in multiple myeloma patients depending on the stage according to the International Staging System. Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

подстадии В и 31 мес в группе больных с потребностью в заместительной почечной терапии ($p > 0,1$).

Таким образом, современные протоколы индукции в совокупности с доступным сопроводительным лечением позволяют реализовать ауто-ТГСК, несмотря на поражение почек, вплоть до необходимости проведения гемодиализа без ухудшения параметров ВБП.

Прогностическая роль цитогенетических параметров согласно пересмотренной в 2024 г. классификации IMS-IMWG оценена у 262 больных ММ. Среди 215 больных группы стандартного цитогенетического риска рецидив заболевания констатирован в 127 (59 %) случаях через 3–94 мес (медиана 22 мес) после ауто-ТГСК, а в группе высокого риска – у 34 (72 %) из 47 больных

Таблица 2. Показатели выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от поражения почек в дебюте (по классификации Durie–Salmon)

Table 2. Survival rates of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation depending on kidney damage at onset (according to the Durie–Salmon classification)

Показатель Parameter	Значение Value			p
	Подстадия А (n = 644) Substage A (n = 644)	Подстадия В (n = 107) Substage B (n = 107)	Диализ в дебюте (n = 41) Dialysis at onset (n = 41)	
Рецидив/прогрессирование, n (%) Relapse/progression, n (%)	418 (65)	66 (62)	32 (78)	0,4127
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	35	41	31	>0,1

через 3–95 мес (медиана 15 мес) после трансплантации. Параметры ВБП в зависимости от наличия цитогенетических аберраций, определенных в дебюте ММ, представлены на рис. 8.

Медиана ВБП в группе больных стандартного цитогенетического риска была статистически значимо выше и составила 40 мес (95 % ДИ 32–43) против 26 мес (95 % ДИ 14–37) в группе высокого риска ($p < 0,05$). Обнаружение цитогенетических аномалий высокого риска в дебюте ММ характеризовалось практически двукратным ухудшением показателей ВБП, несмотря на выполнение ауто-ТГСК.

Далее нами проведен анализ показателей выживаемости больных в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого перед ауто-ТГСК.

Среди 792 больных сПР перед выполнением ауто-ТГСК констатирована у 63, ПР – у 214, ОХЧР – у 341, ЧР – у 136, СЗ – у 15, прогрессирование – у 23. При достижении сПР перед 1-й ауто-ТГСК рецидив заболевания констатирован в 14 случаях, а медиана ВБП продемонстрировала максимальные показатели и составила 104 мес против 52 мес в группе больных, достигших ПР ($p < 0,001$). Выполнение ауто-ТГСК на фоне СЗ, напротив, характеризовалось крайне низкими показателями продолжительности противоопухолевого ответа с медианой 9 мес (табл. 3).

Следующая линия терапии начата у 12 (19 %) из 63 больных, достигших перед 1-й ауто-ТГСК сПР против 110 (51 %) в группе ПР. При выполнении ауто-ТГСК назначение следующей линии противоопухолевого лечения потребовалось в 209 (61 %) случаях на фоне ОХЧР, в 104 (76 %) – на фоне ЧР, в 15 (100 %) – на фоне СЗ, в 20 (87 %) – на фоне прогрессирования или рецидива ММ. При этом вероятность назначения следующей линии терапии в течение 5 лет после ауто-

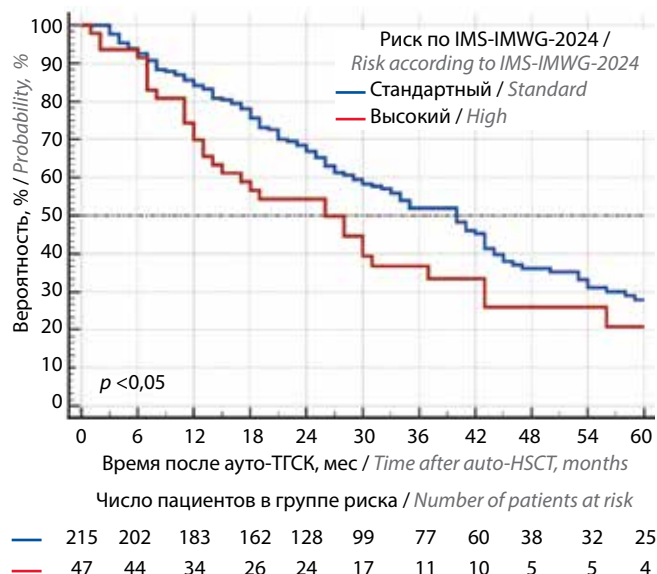


Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от цитогенетических параметров IMS-IMWG-2024

Fig. 8. Progression-free survival in multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) depending on the cytogenetic parameters of IMS-IMWG-2024

ТГСК была статистически значимо ниже при достижении сПР после индукционного лечения и составила 17,5 % против 45,0 % в группе ПР и 66,0 % в группе ОХЧР ($p < 0,001$). У больных с недостаточным противоопухолевым ответом перед выполнением ауто-ТГСК 5-летняя вероятность назначения следующей линии терапии составила 95 % при прогрессировании и 100 % при СЗ.

Аналогично проведен анализ зависимости ВБП от противоопухолевого ответа, констатированного

Таблица 3. Показатели выживаемости больных множественной миеломой в зависимости от достигнутого противоопухолевого ответа перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ($p < 0,001$)

Table 3. Survival rates of multiple myeloma patients depending on the achieved antitumor response before autologous hematopoietic stem cell transplantation ($p < 0.001$)

Показатель Parameter	сПР ($n = 63$) sCR ($n = 63$)	ПР ($n = 214$) CR ($n = 214$)	ОХЧР ($n = 341$) VGPR ($n = 341$)	ЧР ($n = 136$) PR ($n = 136$)	СЗ ($n = 15$) SD ($n = 15$)	ПЗ ($n = 23$) PD ($n = 23$)
Иммунохимический рецидив/ прогрессирование, n (%) Immunochemical relapse/progression, n (%)	14 (22)	121 (57)	235 (69)	110 (81)	15 (100)	21 (91)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	104	52	34	23	9	5
Вероятность начала следующей линии терапии в течение 5 лет, % Probability of starting the next line of therapy within 5 years, %	17,5	45,0	66,0	75,0	100	95,0

Примечание. сПР – строгая полная ремиссия; ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания.

Note. sCR – stringent complete remission; CR – complete remission; VGPR – very good partial remission; PR – partial remission; SD – stabilization of disease; PD – progression of disease.

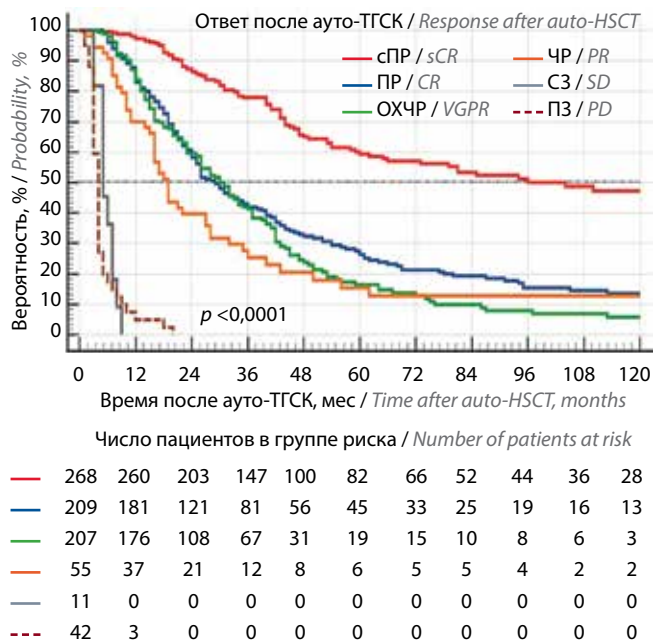


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). сПР — строгая полная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания

Fig. 9. Progression-free survival in multiple myeloma patients depending on the antitumor response achieved after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). sCR — stringent complete remission; CR — complete remission; PR — partial remission; VGPR — very good partial remission; SD — stabilization of disease; PD — progression of disease

на 100-й день после ауто-ТГСК (рис. 9). При достижении сПР рецидив ММ отмечен в 96 (36 %) случаях через 5–153 мес (медиана 34 мес) после ауто-ТГСК, у 172 пациентов сохранялся полученный ответ при сроках 7–279 мес (медиана 44 мес) после ауто-ТГСК. В группе больных, достигших ПР на 100-й день после ауто-ТГСК, рецидив констатирован в 166 (79 %) случаях, в группе ОХЧР — в 158 (76 %).

Медиана ВБП составила 104 мес при констатации сПР, 29 мес — при ПР, 30 мес — при ОХЧР, 19 мес — при ЧР, 5 мес — при СЗ и 4 мес при прогрессировании/рецидиве на 100-й день после ауто-ТГСК ($p < 0,001$).

Далее выполнен анализ зависимости показателей ВБП от проведения поддерживающей терапии. Посттрансплантационная терапия назначалась 460 (58 %) больным ММ, среди которых большая часть получала монотерапию леналидомидом ($n = 275$) и бортезомибом ($n = 129$). Под наблюдением без поддерживающей терапии находились 332 (42 %) пациента.

Среди больных с отсутствием поддерживающего лечения после ауто-ТГСК в 221 (67 %) случае выявлены рецидивы заболевания при сроке 3–153 мес (медиана 18 мес). При назначении поддерживающей терапии в 295 (64 %) случаях отмечались рецидивы при сроке 5–281 мес (медиана 26 мес). При назначении посттранс-

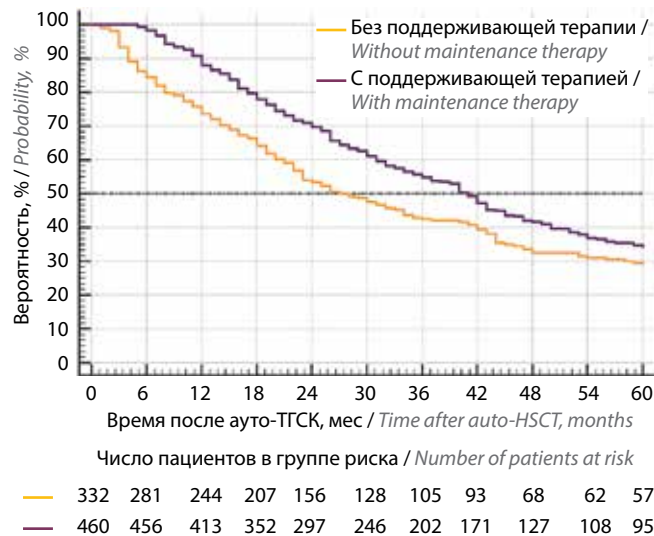


Рис. 10. Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой в зависимости от назначения поддерживающей терапии после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Fig. 10. Progression-free survival in multiple myeloma patients depending on the appointment of maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

плантационной терапии медиана ВБП была статистически значимо выше и составила 41 мес против 28 мес при отсутствии таковой ($p = 0,001$). Таким образом, назначение поддерживающей терапии после ауто-ТГСК способствовало улучшению показателей ВБП больных ММ (рис. 10).

Для оценки совокупного влияния выявленных факторов прогноза на показатели ВБП больных ММ после ауто-ТГСК проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Сопоставлено влияние таких параметров, как стадия заболевания по ISS, степень противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК и после нее, число ауто-ТГСК, наличие поддерживающей терапии (табл. 4).

Результаты анализа показали, что вероятность рецидива/прогрессирования заболевания после ауто-ТГСК статистически значимо связана с 3 факторами: III стадией по ISS, недостижением сПР после ауто-ТГСК и отсутствием поддерживающей терапии ($p < 0,05$).

Обсуждение

В эпоху таргетной терапии в нескольких рандомизированных клинических исследованиях подтверждено улучшение показателей ВБП при выполнении ауто-ТГСК после индукционной терапии с применением новых препаратов [3, 18, 19]. Традиционно больным ММ проводится несколько курсов индукционной терапии с последующей ауто-ТГСК. Одним из ключевых параметров, повлиявших на эффективность трансплантации, стал достигнутый ответ после индукционного лечения. Результаты нашего исследования показали, что достижение глубокого противоопухолевого

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа влияния различных клинических параметров на выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Table 4. Multivariate analysis of the influence of various clinical parameters on the progression-free survival of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Клинический параметр (переменная) Clinical parameter (variable)	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>	Стандарт- ная ошибка Standard error	Критерий Вальда Wald criterion
Стадия по ISS (I + II или III) ISS stage (I + II or III)	1,4871	1,1729–1,8855	0,0010	0,1211	10,7405
Фаза заболевания перед ауто-ТГСК (сПР или ПР + ОХЧР + ЧР) Disease phase before auto-HSCT (sCR or CR + VGPR + PR)	1,8069	0,8967–3,6410	0,0979	0,3575	2,7393
Число ауто-ТГСК (однократная или тандемная) Number of auto-HSCT (single or tandem)	0,9526	0,7425–1,2221	0,9967	0,1271	0,1461
Фаза заболевания после ауто-ТГСК (сПР или ПР + ОХЧР + ЧР) Disease phase after auto-HSCT (sCR or CR + VGPR + PR)	3,0094	2,2450–4,0341	<0,0001	0,1495	54,2985
Поддерживающая терапия (наличие или отсутствие) Maintenance therapy (presence or absence)	0,5798	0,8967–3,6410	<0,0001	0,1265	18,5705

Примечание. ISS – международная система стадирования; сПР – строгая полная ремиссия; ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия.

Note. ISS – International Staging System; sCR – stringent complete remission; CR – complete remission; VGPR – very good partial remission; PR – partial remission.

ответа (сПР) перед ауто-ТГСК способствовало улучшению параметров ВБП. Это утверждение согласуется с данными других исследований: достижение ПР или ОХЧР до трансплантации приводило к улучшению долгосрочных результатов [20, 21].

Поиск факторов, влияющих на отдаленные результаты терапии, продолжается. Авторы из клиники Mayo, включившие в исследование 511 больных ММ, в многофакторном анализе показали, что концентрация альбумина <35 г/л и цитогенетические aberrации высокого риска являются предикторами раннего рецидива после ауто-ТГСК [22]. В 2018 г. опубликованы результаты анализа базы данных Международного исследовательского центра изучения трансплантаций костного мозга, в который включены 3256 реципиентов ауто-ТГСК [23]. Исследователи изучали предикторы рецидива ММ после ауто-ТГСК. Больные распределялись на 3 группы в зависимости от сроков диагностики заболевания (2001–2004, 2005–2008 и 2009–2013 гг.). Показано, что доля больных с ранним рецидивом ММ с течением времени независимо от этапа диагностики оставалась стабильной и составляла 35–38 %. Факторами, ассоциированными с рецидивом ММ, были III стадия по ISS и/или Durie–Salmon; химиорезистентность; ауто-ТГСК, выполненная до 2008 г.; отсутствие поддерживающей терапии после трансплантации. По нашим данным, при III стадии по ISS медиана ВБП также была статистически значимо ниже и составила 26 мес против 43 мес при I стадии ($p < 0,001$). Химиорезистентность (СЗ и прогресси-

вание/рецидив) характеризовалась крайне низкими параметрами ВБП после ауто-ТГСК с медианой 4–9 мес.

В 2017 г. М. Attal и соавт. представили результаты исследования, в которое были включены 700 больных ММ [18]. Дизайн исследования предполагал назначение 3 циклов индукционной терапии по схеме VRD (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон), а затем рандомизацию на выполнение ауто-ТГСК с последующими 2 курсами консолидации VRD или продолжение только индукционного лечения (еще 5 циклов); поддерживающую терапию леналидомидом проводили всем больным. Исследователи показали преимущество ВБП в группе больных, получивших ауто-ТГСК, по сравнению с пациентами, рандомизированными на ветвь неинтенсивной таргетной терапии VRD. Отмечено, что возраст, пол, изотип секретируемого белка, стадия заболевания по ISS и цитогенетический профиль риска не оказали существенного влияния на преимущество в ВБП больных, получивших ауто-ТГСК. Авторы подтвердили, что ауто-ТГСК способствует углублению противоопухолевого ответа и связана с высокой частотой достижения ПР. Важно, что ВБП была выше среди пациентов, у которых не обнаружена МОБ, по сравнению с больными, у которых МОБ-негативность не достигнута. Также продемонстрировано, что в группе больных, получивших ауто-ТГСК, отмечена низкая частота выявления МОБ по сравнению с пациентами, которым трансплантацию не проводили [24].

Вопрос о преодолении отрицательного влияния цитогенетических aberrаций высокого риска при выполнении ауто-ТГСК является открытым. Неоднозначные выводы ряда исследовательских команд обусловлены различным подходом к определению aberrаций высокого риска, гетерогенностью выборок и разнообразием примененных противоопухолевых режимов. На большой выборке больных мы подтвердили неблагоприятное влияние цитогенетических aberrаций высокого риска согласно новой классификации IMS-IMWG-2024. Так, медиана ВБП больных ММ группы высокого риска была практически в 2 раза ниже, чем у больных группы стандартного риска: 26 мес против 40 мес ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании различия в ВБП после ауто-ТГСК в группе больных с плазмодитомами и без таковых отсутствовали. Эти данные согласуются с результатами крупного исследования, включившего более 3700 пациентов с впервые диагностированной ММ [25].

По данным нашего исследования, летальность, связанная с трансплантацией, составила 0,7 %, что также согласуется с результатами большинства исследований, посвященных изучению ауто-ТГСК при ММ. Так, в рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы, в котором изучалась роль ауто-ТГСК

в эру новых препаратов и в которое включены более 1500 больных, ранняя летальность после трансплантации составила 1 % [26].

Заключение

Результаты нашего исследования, в частности многофакторного регрессионного анализа Кокса, показали статистическую значимость достижения сПР (МОБ-негативного ответа) после ауто-ТГСК, поскольку именно в этом случае медиана ВБП была максимальной по продолжительности и составляла 104 мес. Не менее значимым регулируемым предиктором продолжительности ВБП является посттрансплантационная поддерживающая терапия. Однако в настоящем исследовании детально не оценивалась роль различных подходов к назначению посттрансплантационного лечения и факторов, приведших к его отсутствию. Ограничением данного исследования в контексте оценки эффективности поддерживающей терапии была доступность лекарственных препаратов, связанная с включением больных с 2000 г. Вместе с тем продолжительный период наблюдения, напротив, позволяет подтвердить высокую значимость ауто-ТГСК в алгоритме лечения больных ММ, поскольку вероятность сохранения ремиссии, достигнутой после трансплантации, в течение 10 лет составила 20 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92. DOI: 10.1038/BMT.2016.20
2. Moreau P., Attal M., Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3076–84. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568915
3. Palumbo A., Cavallo F., Gay F. et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371(10):895–905. DOI: 10.1056/nejmoa1402888
4. Holstein S.A., McCarthy P.L. Improved survival with salvage autologous stem-cell transplantation in myeloma. *Lancet Haematol* 2016;3(7):e306–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30058-8
5. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T. et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia* 2017;31(8):1727–34. DOI: 10.1038/leu.2016.381
6. González-Calle V., Cerdá S., Labrador J. et al. Recovery of polyclonal immunoglobulins one year after autologous stem cell transplantation as a long-term predictor marker of progression and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2017;102(5):922–31. DOI: 10.3324/haematol.2016.158345
7. Merz M., Jansen L., Castro F.A. et al. Survival of elderly patients with multiple myeloma — effect of upfront autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2016;62:1–8. DOI: 10.1016/J.EJCA.2016.04.004
8. Holstein S.A., Jung S.H., Richardson P.G. et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(9):e431–42. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30140-0
9. McKenna R.W., Kroft S.H. Plasma cell neoplasms. In: *Hematopathology*. 2011. Pp. 410–435. DOI: 10.1016/B978-0-7216-0040-6.00025-3
10. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005;106(8):2837–40. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1411
11. Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A. et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119(4):940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164
12. Chng W.J., Gertz M.A., Chung T.H. et al. Correlation between array-comparative genomic hybridization-defined genomic gains and losses and survival: identification of 1p31-32 deletion as a prognostic factor in myeloma. *Leukemia* 2010;24(4):833–42. DOI: 10.1038/leu.2010.21
13. Saad A., Mahindra A., Zhang M.J. et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):402–8.e1. DOI: 10.1016/J.bbmt.2013.12.557
14. Larocca A., Bringhen S., Evangelista A. et al. A simple score, based on geriatric assessment, improves prediction of survival, and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2016;122(21):687. DOI: 10.1182/blood.V122.21.687.687

15. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/S41408-022-00679-5
16. Avet-Loiseau H., Davies F.E., Samur M.K. et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2025;43(24):2739–51. DOI: 10.1200/JCO-24-01893
17. Gagnepenn N., Eikema D.J., Koster L. et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(11):2134–42. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004
18. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
19. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T. et al. Chemotherapy plus lenalidomide *versus* autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone *versus* lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1617–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7
20. Lahuerta J.J., Mateos M.V., Martínez-López J. et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5775–82. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.9721
21. Gertz M.A., Kumar S., Lacy M.Q. et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction. *Blood* 2010;115(12):2348–53. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-07-235531
22. Majithia N., Rajkumar S.V., Lacy M.Q. et al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia* 2016;30(11):2208–13. DOI: 10.1038/leu.2016.147
23. Kumar S.K., Dispenzieri A., Fraser R. et al. Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia* 2018;32(4):986–95. DOI: 10.1038/leu.2017.331
24. Paiva B., van Dongen J.J., Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3059–68. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907
25. Gagnepenn N., Eikema D.J., Iacobelli S. et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2018;103(5):890–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.178434
26. Cavo M., Gay F., Beksac M. et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation *versus* bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e456–68. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5

Вклад авторов

М.В. Соловьев: разработка концепции исследования, обзор публикаций, сбор данных для анализа, анализ и статистическая обработка данных, написание и окончательное одобрение текста статьи;

Л.П. Менделеева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных для анализа, обзор публикаций, редактирование и окончательное одобрение текста статьи;

М.В. Соловьева: сбор данных для анализа, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Solovlev: concept development, review of publications, data collection for analysis, data analysis, statistical analysis, article writing, final article approval;

L.P. Mendeleeva: concept and design development, data collection for analysis, review of publications, article editing, final article approval;

M.V. Soloveva: data collection for analysis, data analysis and interpretation, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

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. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.01.2026. Принята к публикации: 10.03.2026. Опубликовано онлайн: 30.09.2026.

Article submitted: 26.01.2026. Accepted for publication: 10.03.2026. Published online: 30.09.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-87-92>

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

М.Б. Биджиева, В.Н. Немыкин, Е.А. Матвеева, Ю.Р. Темлякова, Г.А. Дудина, М.С. Литвиненко, А.П. Фаенко, К.О. Далкес

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

Контакты: Малика Борисовна Биджиева bidzhieva98@inbox.ru

Введение. Лимфомы, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остаются одной из ведущих причин смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на успехи антиретровирусной терапии. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как эффективный метод консолидации ремиссии, однако данные о ее безопасности и возможности проведения у ВИЧ-инфицированных больных ограничены.

Цель исследования – оценить возможность, безопасность и эффективность мобилизации, сбора гемопоэтических стволовых клеток и последующей ауто-ТГСК у ВИЧ-положительных пациентов с агрессивными рецидивирующими В-клеточными лимфомами.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включены 9 пациентов (медиана возраста 43 года) с ВИЧ-инфекцией и лимфомами (лимфома Ходжкина – у 3, плазмобластная лимфома – у 4, диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 2), которым выполнена высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК. Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток проводили по протоколу HD-Су/HD-Ara-C в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; при недостаточной эффективности применяли плериксафор ($n = 1$) или эмпагфилграстим ($n = 2$). Режим кондиционирования – Benda-EAM. Обязательными условиями являлись полная вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ <50 копий/мл), уровень CD4⁺-лимфоцитов >100 /мкл и продолжающаяся антиретровирусная терапия.

Результаты. Медиана дозы собранных CD34⁺-клеток составила $3,64 \times 10^6$ /кг. Медиана времени до восстановления количества нейтрофилов $>0,5 \times 10^9$ /л – 11 дней, тромбоцитов $>20 \times 10^9$ /л – 14 дней. Ранние посттрансплантационные осложнения: фебрильная нейтропения – 33,3 % случаев, септицемия с летальным исходом – 11,1 %, мукозит I–III степеней – 33,3 %, энтероколит – 22,2 %, цитомегаловирусная инфекция – 11,1 %. Летальность, не связанная с рецидивом, в течение 100 дней составила 11,1 %. Реактивация ВИЧ-инфекции не зарегистрирована. При медиане времени наблюдения 15,4 мес единственный случай прогрессирования отмечен у пациента с плазмобластной лимфомой, которому ауто-ТГСК выполнена в частичной ремиссии. Расчетная 12-месячная общая выживаемость составила 76,2 %, выживаемость без прогрессирования – 77,8 %.

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК демонстрирует обнадеживающие результаты у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами при условии достижения полной ремиссии, сохранения вирусологической супрессии и адекватной сопроводительной терапии. Для подтверждения долгосрочной эффективности необходимы дальнейшие наблюдения и многоцентровые исследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Биджиева М.Б., Немыкин В.Н., Матвеева Е.А. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2026;21(3):87–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-87-92>

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV and lymphoproliferative disorders

M.B. Bidzhieva, V.N. Nemykin, E.A. Matveeva, Yu.R. Temlyakova, G.A. Dudina, M.S. Litvinenko, A.P. Faenko, K.O. Dalkes

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Malika Borisovna Bidzhieva bidzhieva98@inbox.ru

Background. Human immunodeficiency virus (HIV) associated lymphomas remain a leading cause of death among people living with HIV, despite the advances in antiretroviral therapy. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is considered an effective consolidation strategy; however, data on its safety and feasibility in HIV-infected patients are limited.

Aim. To evaluate the feasibility, safety, and efficacy of mobilization, collection of peripheral blood hematopoietic stem cells, and subsequent auto-HSCT in HIV-positive patients with aggressive relapsed B-cell lymphomas.

Materials and methods. This single-center retrospective study included 9 patients (median age 43 years) with HIV infection and lymphomas (Hodgkin lymphoma – 3, plasmablastic lymphoma – 4, diffuse large B-cell lymphoma – 2) who underwent high-dose chemotherapy followed by auto-HSCT. Peripheral blood hematopoietic stem cells mobilization was performed using the HD-Cy/HD-Ara-C regimen combined with granulocyte colony-stimulating factor; plerixafor ($n = 1$) or empegfilgrastim ($n = 2$) was added in cases of insufficient response. The conditioning regimen was Benda-EAM. Mandatory inclusion criteria were complete virological suppression (HIV RNA <50 copies/mL), CD4⁺ lymphocyte count >100/μL, and continued antiretroviral therapy.

Results. The median harvested CD34⁺ cell dose was 3.64×10^6 /kg. The median time to neutrophil recovery >0.5 × 10⁹/L was 11 days, and to platelet recovery >20 × 10⁹/L – 14 days. Early post-transplant complications included febrile neutropenia (33.3 %), fatal septicemia (11.1 %), grade I–III mucositis (33.3 %), enterocolitis (22.2 %), and cytomegalovirus infection (11.1 %). Non-relapse mortality at 100 days was 11.1 %. No HIV reactivation was observed. At a median follow-up of 15.4 months, only one progression occurred – in a patient with plasmablastic lymphoma who underwent auto-HSCT in partial remission. The estimated 12-month overall survival and progression-free survival were 76.2 and 77.8 %, respectively.

Conclusion. Auto-HSCT demonstrates promising results in HIV-infected patients with lymphomas, provided that complete remission is achieved, virological suppression is maintained, and adequate supportive care is delivered. Further follow-up and multicenter studies are warranted to confirm long-term efficacy.

Keywords: HIV infection, hematopoietic stem cell mobilization, autologous hematopoietic stem cell transplantation, antiretroviral therapy, lymphoma

For citation: Bidzhieva M.B., Nemykin V.N., Matveeva E.A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV and lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):87–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-87-92>

Введение

Современная антиретровирусная терапия (АРТ) существенно увеличила продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ – вирус иммунодефицита человека), однако риск развития лимфопролиферативных заболеваний у этой категории больных остается высоким, а злокачественные новообразования сохраняют позицию одной из ведущих причин смертности [1]. Особую сложность представляет лечение агрессивных лимфом, в том числе плазмобластной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, а также В-клеточных лимфом с рецидивирующим и рефрактерным течением [2, 3].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается эффективным методом консолидации ремиссии, позволяющим достичь длительной полной ремиссии у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами. Длительное время ВИЧ-статус рассматривался как противопоказание к высокодозной химиотерапии вследствие опасений избыточной токсичности и высокого риска инфекционных осложнений на фоне иммунодефицита. Согласно современным представлениям и рекомендациям международных профессиональных сообществ,

лечение ВИЧ-ассоциированных лимфом должно соответствовать общепринятым онкогематологическим стандартам, а при эффективной АРТ, контролируемой вирусной нагрузке и удовлетворительном иммунологическом статусе ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к ауто-ТГСК [2, 4].

В многоцентровом исследовании ВМТ СТН 0803/АМС 071 у 40 пациентов после трансплантации 1-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 87,3 %, 2-летняя – 82,0 %; 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 79,8 % [2]. По данным систематического обзора и метаанализа 2024 г., расчетная 2-летняя ОВ при рецидивирующих и рефрактерных ВИЧ-ассоциированных лимфомах достигала 79,8 %, ВБП – 77,9 % [3]. Эти показатели сопоставимы с результатами ауто-ТГСК у ВИЧ-отрицательных пациентов. В то же время авторы обзора подчеркивают ограниченность проспективных данных и отсутствие прямых сравнительных исследований, что определяет актуальность накопления собственного клинического опыта.

Цель исследования – оценить возможность, безопасность и эффективность мобилизации, сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и последующей ауто-ТГСК у ВИЧ-положительных пациентов

с агрессивными рецидивирующими В-клеточными лимфомами.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. В анализ включены 9 пациентов с ВИЧ-инфекцией и лимфомами, наблюдавшихся в МКНЦ им. А.С. Логинова с октября 2024 г. по апрель 2026 г. Больным выполнена высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК. Медиана возраста пациентов составила 43 (33–59) года. Нозологическая форма и статус заболевания перед ауто-ТГСК представлены в табл. 1.

Таблица 1. Нозологическая форма и статус заболевания пациентов
Table 1. Nosological form and disease status of patients

Нозологическая форма Nosological form	Статус заболевания Disease status	n
Лимфома Ходжкина Hodgkin lymphoma	Вторая полная ремиссия Second complete remission	3
Плазмобластная лимфома Plasmablastic lymphoma	Первая полная ремиссия First complete remission	1
	Вторая полная ремиссия Second complete remission	2
	Частичная ремиссия Partial remission	1
Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse large B-cell lymphoma	Вторая полная ремиссия Second complete remission	2

Всем пациентам проведен скрининг оппортунистических инфекций, включавший полимеразную цепную реакцию на цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 6-го типа; серологическое обследование на вирус простого герпеса и токсоплазмоз; определение маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBcore IgG, ДНК вируса гепатита В, анти-HCV, РНК вируса гепатита С); обследование на туберкулез с помощью IGRA-теста (T-SPOT.TB). Оценка функционального состояния органов и систем включала эхокардиографию (фракция выброса левого желудочка >50 %), спирометрию (объем форсированного выдоха за 1 с >50 % от должного) и стоматологический осмотр с санацией очагов хронической инфекции.

Мобилизацию ГСК выполняли по протоколу HD-Су/HD-Ага-С в сочетании с гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ): циклофосфамид 3 г/м² в 1-й день либо цитарабин 2 г/м² в 1-й день с последующим введением Г-КСФ в дозе 5–10 мкг/кг/сут до завершения лейкафереза. Сбор CD34⁺-клеток осуществляли методом лейкафереза на сепараторе клеток крови Spectra Optia (Terumo BCT, США) при со-

держании CD34⁺-клеток в периферической крови ≥20/мкл. Адекватной мобилизацией считали получение >2,5 × 10⁶ CD34⁺-клеток/кг массы тела, оптимальной — >5 × 10⁶/кг.

При недостаточной эффективности первичной мобилизации применяли дополнительные мобилизующие агенты. Одному пациенту в схему мобилизации был включен плериксафор — селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4, производное бициклама. Препарат первоначально разрабатывался как противовирусное средство для лечения ВИЧ-инфекции, однако в ходе исследований была выявлена его способность мобилизовать ГСК в периферический кровоток; эффективность плериксафора в комбинации с Г-КСФ при неходжкинских лимфомах подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы [5]. Плериксафор вводили подкожно в дозе 0,24 мг/кг за 6–11 ч до начала афереза после 4-дневной предварительной терапии Г-КСФ. У 2 пациентов применяли эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «Биокад», Россия) — пегилированный рекомбинантный Г-КСФ пролонгированного действия, вводимый подкожно однократно в фиксированной дозе 7,5 мг. В первом российском многоцентровом исследовании применения эмпэгфилграстима для мобилизации ГСК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (n = 89) успешная мобилизация (>2 × 10⁶ CD34⁺-клеток/кг) достигнута в 74 % случаев при благоприятном профиле безопасности [6].

Перед мобилизацией ГСК, высокодозной химиотерапией и реинфузией у всех пациентов на фоне продолжающейся АРТ достигнута полная вирусологическая супрессия — уровень РНК ВИЧ в плазме крови ниже порога определения (<50 копий/мл). Сохранная вирусологическая супрессия и непрерывность АРТ рассматриваются как необходимые условия выполнения ауто-ТГСК у ВИЧ-положительных пациентов, поскольку трансплантация в этих условиях не усугубляет исходный иммунный дефицит и не сопровождается усилением репликации вируса [4]. Дополнительным критерием служил уровень CD4⁺-лимфоцитов >100/мкл; данное пороговое значение принято в качестве внутреннего стандарта центра с учетом того, что Всемирная организация здравоохранения определяет продвинутую стадию ВИЧ-инфекции как снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов <200/мкл [7].

В качестве режима кондиционирования всем пациентам применяли протокол Benda-EAM: бендамустин 200 мг/м² в дни –7 и –6; этопозид 100 мг/м² 2 раза в сутки в дни –5...–2; цитарабин 200 мг/м² 2 раза в сутки в дни –5...–2; мелфалан 140 мг/м² в день –1; реинфузия ГСК в день 0. Профилактику реактивации вирусов простого герпеса и *Varicella zoster* проводили ацикловиром в дозе 800 мг/сут, профилактику пневмоцистной пневмонии — ко-тримоксазолом в дозе 960 мг/сут в соответствии с международными рекомендациями по предупреждению инфекционных

осложнений у реципиентов трансплантации ГСК [8]. Профилактику начинали с 1-го дня кондиционирования и продолжали до восстановления абсолютного количества нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$. Каспофунгин назначали при развитии нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с лихорадкой неясного генеза либо при отсутствии эффекта антибактериальной терапии в течение 72 ч в режиме эмпирической противогрибковой терапии (нагрузочная доза 70 мг внутривенно однократно, далее 50 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эффективность и переносимость такого подхода при персистирующей фебрильной нейтропении подтверждены в рандомизированном исследовании [9]. Терапию каспофунгином продолжали до нормализации температуры тела и восстановления абсолютного количества нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$.

С учетом вторичного гуморального иммунодефицита, обусловленного как ВИЧ-инфекцией, так и предшествующей высокодозной химиотерапией, всем пациентам в течение 1 года после ауто-ТГСК проводили заместительную терапию нормальным иммуноглобулином человека в дозе 400–500 мг/кг массы тела ежемесячно. Следует подчеркнуть, что рутинная профилактика внутривенным иммуноглобулином у реципиентов ауто-ТГСК в общей популяции не рекомендована: в метаанализе с включением 30 рандомизированных исследований (4223 пациента) применение иммуноглобулина не влияло на общую смертность и частоту инфекционных осложнений, снижая при этом частоту интерстициального пневмонита и повышая риск веноокклюзионной болезни [10, 11]. Решение о заместительной терапии в настоящем наблюдении принимали индивидуально, исходя из сочетания ВИЧ-ассоциированного и посттрансплантационного гуморального дефицита, оно также зависело от практики центра, требующей проспективной оценки.

Результаты

Медиана собранной дозы $\text{CD}34^+$ -клеток составила $3,64 [3,2; 4,28] \times 10^6/\text{кг}$. Одному пациенту в схему мобилизации был добавлен плериксафор, двум — эмпагфилграстим. Все 9 пациентов получили запланированную реинфузию аутологичных ГСК.

Медиана времени до восстановления абсолютно количества нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 11 (9–12) дней, тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ — 14 (11–18) дней. Спектр и частота ранних посттрансплантационных осложнений представлены в табл. 2.

На 12-й день после ауто-ТГСК зарегистрирован летальный исход вследствие септического шока. Таким образом, летальность, не связанная с рецидивом лимфомы, в течение 100 дней составила 11,1 % (1/9).

Реактивация ВИЧ-инфекции по данным вирусологического мониторинга не зафиксирована ни у одного пациента на протяжении всего периода наблюдения: уровень вирусной нагрузки во всех случаях

оставался ниже порога определения (<50 копий/мл). Медиана количества $\text{CD}4^+$ -лимфоцитов перед ауто-ТГСК составила 187 (112–324) на 1 мкл, на 180-й день после трансплантации — 165 (98–289) на 1 мкл.

Таблица 2. Ранние посттрансплантационные осложнения

Table 2. Early post-transplant complications

Осложнение Complication	n (%)
Гематологическая токсичность IV степени Grade 4 hematological toxicity	9 (100)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3 (33,3)
Септицемия, в том числе с летальным исходом Septicemia, including fatal outcome	1 (11,1)
Мукозит I–III степеней Grade 1–3 mucositis	3 (33,3)
Энтероколит Enterocolitis	2 (22,2)
Цитомегаловирусная инфекция Cytomegalovirus infection	1 (11,1)

При медиане времени наблюдения 15,4 мес (максимальный срок 18,9 мес) единственный случай прогрессирования зарегистрирован у пациента с плазмобластной лимфомой, которому ауто-ТГСК была выполнена в частичной ремиссии. Прогрессирование диагностировано через 1,6 мес после ауто-ТГСК, летальный исход наступил через 6,4 мес.

Расчетная 6-месячная ОВ составила 88,9 % (95 % доверительный интервал 43,3–98,4); 12-месячная — 76,2 % (95 % доверительный интервал 33,2–93,5) (рис. 1).

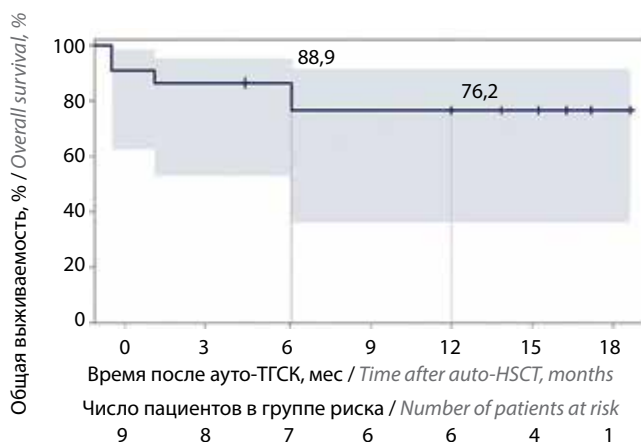


Рис. 1. Общая выживаемость после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Оценка методом Каплана–Мейера; затененная область — 95 % доверительный интервал; «+» — цензурированные наблюдения

Fig. 1. Overall survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Kaplan–Meier estimate; shaded area — 95 % confidence interval; “+” — censored observations

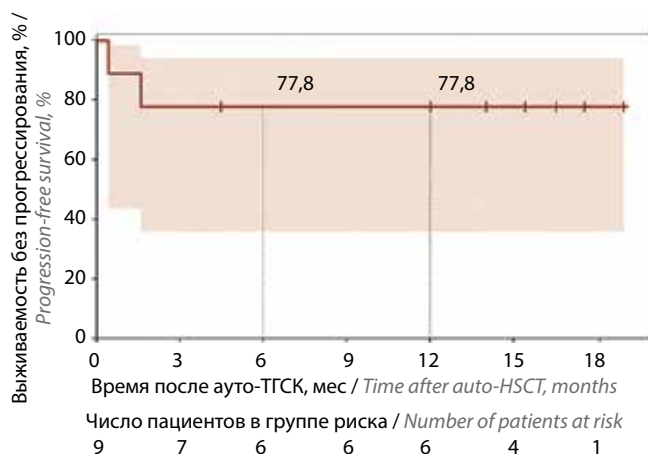


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Оценка методом Каплана–Мейера; затененная область – 95 % доверительный интервал; «+» – цензурированные наблюдения
Fig. 2. Progression-free survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Kaplan–Meier estimate; shaded area – 95 % confidence interval; “+” – censored observations

Расчетная 6- и 12-месячная ВБП составила 77,8 % (95 % доверительный интервал 36,5–93,9) (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем наблюдении расчетная 12-месячная ОВ составила 76,2 %, ВБП – 77,8 %. Для сравнения, в исследовании BMT CTN 0803/AMC 071 1-летняя ОВ достигала 87,3 %, 2-летняя ВБП – 79,8 %; в метаанализе М. F. Comelles и соавт. 2-летние ОВ и ВБП составили 79,8 и 77,9 % соответственно [2, 3]. Таким образом, наши результаты несколько ниже, но в целом согласуются с опубликованными данными с учетом ограниченного размера выборки и короткого периода наблюдения.

Медиана времени до восстановления количества нейтрофилов составила 11 дней, что соответствует данным BMT CTN 0803/AMC 071 (11 дней) и свидетельствует об адекватной функции трансплантата [2]. Медиана дозы собранных CD34⁺-клеток ($3,64 \times 10^6/\text{кг}$) превышала минимальный порог, необходимый для безопасного проведения ауто-ТГСК. У 3 (33,3 %) из 9 пациентов потребовалось усиление мобилизации, что согласуется с представлением о сниженном мобилизационном потенциале у больных ВИЧ-инфекцией, ранее получавших многолинейную химиотерапию и АРТ. Результаты применения эмпагфилграстима (Экстимия®, АО «Биокад», Россия) соответствуют таковым российского многоцентрового исследования, в котором продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата при мобилизации ГСК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [6].

Единственный случай прогрессирования зарегистрирован у пациента с плазмобластной лимфомой,

которому ауто-ТГСК выполнена в частичной ремиссии, тогда как 3 больных с той же нозологией после трансплантации в полной ремиссии оставались без признаков прогрессирования на момент последнего наблюдения. Это соответствует общепринятому представлению о том, что глубина противоопухолевого ответа перед высокодозной терапией имеет определяющее прогностическое значение. Аналогичные данные получены в многоцентровом исследовании CALL-005, в котором статус частичной ремиссии перед ауто-ТГСК ассоциировался с неблагоприятным прогнозом [12].

Важным аспектом остается инфекционная безопасность. Зарегистрирован 1 летальный исход вследствие септического шока на 12-й день. Таким образом, уровень летальности, не связанной с рецидивом, составил 11,1 % (1/9). Этот результат следует рассматривать в контексте данных литературы, согласно которым у ВИЧ-положительных реципиентов ауто-ТГСК частота инфекционных осложнений выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных лимфомами [13]. В нашем центре всем пациентам проводили заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Вместе с тем имеющаяся доказательная база не поддерживает рутинное применение иммуноглобулина у реципиентов ауто-ТГСК в общей популяции, в связи с чем целесообразность такого подхода у ВИЧ-положительных больных, имеющих исходные нарушения гуморального иммунитета, требует проспективного изучения и не может считаться установленной на основании результатов представленной серии наблюдений [10, 11].

Вирусологическая супрессия сохранялась у всех пациентов на протяжении периода наблюдения, а медиана количества CD4⁺-лимфоцитов на 180-й день существенно не отличалась от исходной. Полученные данные согласуются с результатами С. Simonelli и соавт., показавшими, что ауто-ТГСК у ВИЧ-инфицированных больных не усугубляет исходный иммунный дефицит и не усиливает репликацию вируса, и подтверждают возможность безопасного продолжения АРТ в перитрансплантационном периоде [4].

Заключение

Полученные предварительные результаты демонстрируют, что выполнение ауто-ТГСК эффективно и безопасно у ВИЧ-инфицированных пациентов с агрессивными и рецидивирующими лимфомами при условии полной вирусологической супрессии на фоне АРТ, сохранного иммунологического статуса и тщательного контроля инфекционных рисков. Достижение полной ремиссии основного заболевания перед трансплантацией представляется ключевым фактором благоприятного исхода. Для уточнения отдаленных результатов, оптимизации стратегий мобилизации и сопроводительной терапии необходимы дальнейшие наблюдения и проспективные многоцентровые исследования.

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

- Coghill A.E., Shiels M.S., Suneja G., Engels E.A. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2376–83. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5967
- Alvarnas J.C., Le Rademacher J., Wang Y. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 2016;128(8):1050–8. DOI: 10.1182/blood-2015-08-664706
- Comelles M.F., Grudzinski A., Hicks L.K. Autologous stem cell transplant for HIV-associated lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2024;144(Suppl 1):3668. DOI: 10.1182/blood-2024-211107
- Simonelli C., Zanussi S., Pratesi C. et al. Immune recovery after autologous stem cell transplantation is not different for HIV-infected *versus* HIV-uninfected patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Infect Dis* 2010;50(12):1672–9. DOI: 10.1086/652866
- DiPersio J.F., Micallef I.N., Stiff P.J. et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4767–73. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7209
- Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Багова М.О. и др. Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпегфилграстим (Экстимия®, Биокад) у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации. *Современная онкология* 2024;26(3):323–34. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989
Nesterova E.S., Mangasarova J.K., Bagova M.O. et al. Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2024;26(3):323–34. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989
- World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: WHO, 2017. 55 p.
- Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
- Walsh T.J., Teppler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391–402. DOI: 10.1056/NEJMoa040446
- Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(5):770–81. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.8450
- Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006501. DOI: 10.1002/14651858.CD006501.pub2
- Liu J., Liu W., Min H. et al. Clinical characteristics and prognosis analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 33 patients with HIV-associated lymphoma: a multicenter real-world retrospective study from China (CALL-005 study). *Blood* 2025;146(Suppl 1):1932. DOI: 10.1182/blood-2025-1932
- Bastos-Oreiro M., Balsalobre P., Miralles P. et al. Autologous stem cell transplantation for lymphoma in HIV⁺ patients: higher rate of infections compared with non-HIV lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(9):1716–25. DOI: 10.1038/s41409-020-0846-0

Вклад авторов

М.Б. Биджиева, В.Н. Немыкин, Е.А. Матвеева, Ю.Р. Темлякова, Г.А. Дудина, М.С. Литвиненко, А.П. Фаенко, К.О. Далкес: разработка дизайна исследования, сбор и анализ клинических данных, анализ литературы по теме статьи, написание, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.B. Bidzhieva, V.N. Nemykin, E.A. Matveeva, Yu.R. Temlyakova, G.A. Dudina, M.S. Litvinenko, A.P. Faenko, K.O. Dalkes: research design development, collection and analysis of clinical data, literature analysis, article writing and editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Б. Биджиева / M.B. Bidzhieva: <https://orcid.org/0009-0001-2587-4340>
 В.Н. Немыкин / V.N. Nemykin: <https://orcid.org/0009-0002-2564-2707>
 Е.А. Матвеева / E.A. Matveeva: <https://orcid.org/0000-0003-1119-8043>
 Ю.Р. Темлякова / Yu.R. Temlyakova: <https://orcid.org/0009-0008-3214-1605>
 Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>
 М.С. Литвиненко / M.S. Litvinenko: <https://orcid.org/0000-0001-7134-3893>
 А.П. Фаенко / A.P. Faenko: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>
 К.О. Далкес / K.O. Dalkes: <https://orcid.org/0009-0002-2753-4283>

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 ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 25.05.2026. **Принята к публикации:** 15.07.2026. **Опубликована онлайн:** 30.09.2026.

Article submitted: 25.05.2026. **Accepted for publication:** 15.07.2026. **Published online:** 30.09.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-93-101>

Беременность у пациенток с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями: терапия и профилактика осложнений

К.Т. Погосян¹, А.Л. Меликян¹, С.Э. Старченко¹, Е.А. Гилязитдинова¹, И.Н. Суборцева¹, Е.С. Полушкина²,
А.О. Толмачева¹, Е.И. Пустовая¹, С.М. Куликов¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Кристине Теймуразовна Погосян poghosyan.kristina@yahoo.com

Введение. Беременность у пациенток с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) нередко сопровождается осложнениями – как со стороны матери, так и со стороны плода.

Цель исследования – изучить осложнения и исходы беременности у пациенток с Rh-негативными МПН в зависимости от нозологической формы заболевания и проводимой терапии в гестационном периоде.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 122 женщины с Rh-негативными МПН (эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия и первичный миелофиброз), наблюдавшиеся в НМИЦ гематологии с 2014 по 2024 г., у которых зарегистрировано 165 беременностей. Оценка структуры акушерских осложнений и исходов беременностей в зависимости от нозологического варианта МПН и схемы терапии проводили на основе данных, извлеченных из медицинской документации (амбулаторные карты, истории родов).

Результаты. Проанализировано влияние различных схем терапии на частоту осложнений беременности у 122 пациенток с Rh-негативными МПН репродуктивного возраста, которые имели в общей сложности 165 беременностей. В этой группе доля беременностей, завершившихся рождением живого ребенка, составила 67,8 %. Среди 120 беременностей, пролонгированных после I триместра, осложнения наблюдались в 72,5 % (87/120) случаев. Наиболее частыми из них были угроза прерывания беременности (20,8 %), кровотечения во время беременности или родов (13,3 %), преэклампсия (9,2 %); частота тромботических осложнений составила 4,2 %.

При многофакторном анализе обнаружен независимый протективный эффект низкомолекулярного гепарина: его включение в схему терапии снижало вероятность осложнений беременности на 68 % (отношение шансов (ОШ) 0,32; 95 % доверительный интервал 0,12–0,86; $p = 0,03$). Ацетилсалициловая кислота и интерферон α не продемонстрировали статистически значимого самостоятельного влияния ($p = 0,51$ и $p = 0,69$ соответственно). В отличие от тройной терапии, комбинация интерферон α + ацетилсалициловая кислота сопровождалась значимым повышением риска осложнений (ОШ 3,6; $p = 0,05$). Другие терапевтические схемы не оказали значимого влияния на частоту осложнений беременности.

При истинной полицитемии трехкомпонентная схема лечения показала тенденцию к уменьшению частоты осложнений беременности (ОШ 0,24; $p = 0,07$), а результаты многофакторного анализа подтвердили, что основным независимым протектором выступает низкомолекулярный гепарин (ОШ 0,31; $p = 0,02$).

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость дифференцированного подхода к выбору терапевтической стратегии у беременных женщин с различными формами МПН.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, осложнение беременности, интерферон α , низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Погосян К.Т., Меликян А.Л., Старченко С.Э. и др. Беременность у пациенток с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями: терапия и профилактика осложнений. Онкогематология 2026;21(3): 93–101.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-93-101>

Pregnancy in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms: therapy and prevention of complications

K.T. Poghosyan¹, A.L. Melikyan¹, S.E. Starchenko¹, E.A. Gilyazitdinova¹, I.N. Subortseva¹, E.S. Polushkina², A.O. Tolmacheva¹,
E.I. Pustovaya¹, S.M. Kulikov¹

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

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Kristine Teymurazovna Poghosyan poghosyan.kristina@yahoo.com

Background. Pregnancy in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) is often accompanied by complications – both for the mother and the fetus.

Aim. To investigate complications and pregnancy outcomes in patients with Ph-negative MPN depending on the nosological form and the therapy administered during the gestational period.

Materials and methods. This retrospective study included 122 women with Ph-negative MPNs (essential thrombocythemia, polycythemia vera, and primary myelofibrosis) followed at the National Medical Research Center for Hematology from 2014 to 2024, with 165 pregnancies recorded. The structure of obstetric complications and pregnancy outcomes depending on the MPN nosological variant and treatment regimen was assessed using data extracted from medical records (outpatient charts, medical histories of childbirth).

Results. The effect of various treatment regimens on the incidence of pregnancy complications was analyzed in 122 patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms of reproductive age, who had a total of 165 pregnancies. In this group, the proportion of pregnancies resulting in live birth was 67.8 %. Among 120 pregnancies prolonged after the first trimester, complications were observed in 72.5 % (87/120) of cases. The most common of them were threatened miscarriage (20.8 %), bleeding during pregnancy or childbirth (13.3 %), preeclampsia (9.2 %); the incidence of thrombotic complications was 4.2 %.

Multivariate analysis revealed an independent protective effect of low molecular weight heparin: its inclusion in the treatment regimen reduced the probability of pregnancy complications by 68 % (odds ratio (OR) 0.32; 95 % confidence interval 0.12–0.86; $p = 0.03$). Acetylsalicylic acid and interferon α did not demonstrate a statistically significant independent effect ($p = 0.51$ and $p = 0.69$, respectively). In contrast to triple therapy, the interferon α + acetylsalicylic acid combination was associated with a significantly increased risk of complications (OR 3.6; $p = 0.05$). Other treatment regimens did not show a significant effect on the incidence of pregnancy complications.

In polycythemia vera, the three-component treatment regimen showed a tendency to reduce the incidence of pregnancy complications (OR 0.24; $p = 0.07$), and the results of multivariate analysis confirmed that low molecular weight heparin is the main independent protector (OR 0.31; $p = 0.02$).

Conclusion. The obtained data substantiate the need for a differentiated approach to choosing a therapeutic strategy in pregnant women with various forms of myeloproliferative neoplasms.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, pregnancy complication, interferon α , low molecular weight heparin

For citation: Poghosyan K.T., Melikyan A.L., Starchenko S.E. et al. Pregnancy in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms: therapy and prevention of complications. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):93–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-93-101>

Введение

Миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу клональных гемопоэтических расстройств стволовых клеток, которые характеризуются пролиферацией ≥ 1 клеточной линии миелопоэза в костном мозге и сопровождаются изменением показателей периферической крови. К классическим Ph-негативным МПН относятся эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1, 2]. Для Ph-негативных МПН характерен общий спектр клинических проявлений, включающий микроциркуляторные расстройства, геморрагический синдром и тромбоэмболические осложнения. Течение заболеваний также сопряжено с риском лейкозной трансформации и развитием вторичного фиброза костного мозга (постполицитемический или посттромбоцитемический миелофиброз) [1, 3, 4].

Общая заболеваемость классическим Ph-негативным МПН составляет 2,8–4,5 случая на 100 тыс. населения в год с пиковой частотой в возрасте 50–70 лет [5–7]. Внедрение молекулярно-генетической диагностики способствовало более раннему обнаружению и росту числа случаев МПН среди молодых пациентов (до 40 лет). Согласно данным недавних исследований, их доля увеличилась с 2–8 до 20 %, главным образом за счет ЭТ и ИП [8–10]. Прогноз у этой группы относительно благоприятен: ожидаемая продолжительность жизни при ИП и ЭТ у пациентов может достигать 35 и 37 лет соответственно [11, 12]. У молодых пациенток с МПН на первый план выходят вопросы, связанные не только с контролем основного заболевания, но и с сохранением активного образа жизни, возможностью планирования семьи и безопасного материнства, что определяет специфику лечебной тактики.

Физиологическая гиперкоагуляция, ассоциированная с беременностью, при наличии МПН значительно увеличивает риск тромбоза. Данное состояние представляет собой двойную угрозу: для матери — в связи с высоким риском сосудистых событий, для плода — вследствие возможных плацентарных нарушений, ведущих к акушерским осложнениям [13–15]. Описанные осложнения беременности у пациенток с МПН варьируют от ранних и повторных выкидышей до мертворождения, инфаркта плаценты, тромбоза, кровотечения, преэклампсии и преждевременных родов [15–18].

Цель исследования — изучить осложнения и исходы беременности у пациенток с Rh-негативными МПН в зависимости от нозологической формы заболевания и проводимой терапии в гестационном периоде.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 122 женщины с Rh-негативными МПН, наблюдавшиеся в НМИЦ гематологии с 2014 по 2024 г., у которых зарегистрировано 165 беременностей. Оценку структуры акушерских осложнений и исходов беременностей в зависимости от нозологического варианта МПН и схемы терапии проводили на основе данных, извлеченных из медицинской документации (амбулаторные карты, истории родов).

В исследование включали женщин в репродуктивном возрасте с верифицированным диагнозом ЭТ, ИП или ПМФ, у которых беременность протекала на фоне основного заболевания. Диагноз МПН устанавливали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2016–2024 гг. как до, так и во время беременности, причем у 15 (12,3 %) пациенток заболевание было впервые обнаружено уже в период гестации [1, 19]. Случаи неклассифицируемых МПН пересмотрены (трепанобиопсия, динамика общего анализа крови, клиническая картина) и по доминирующим критериям отнесены к одному из классических Rh-негативных МПН: ЭТ, ИП или ПМФ. Исходы беременности подразделяли на акушерские потери (выкидыш/замершая беременность на сроке <22 нед; мертворождение на сроке ≥22 нед), преждевременные роды (22–36 нед) и срочные роды с живорождением (≥37 нед) (в редакции приказов Минздрава России от 16.01.2013 № 7н, от 02.09.2013 № 609н, от 13.09.2019 № 755н, от 15.04.2021 № 352н, от 13.10.2021 № 987н).

Контрольные точки наблюдения включали визит до наступления беременности, плановые осмотры в каждом триместре, а также внеплановые визиты при возникновении осложнений. Для оценки структуры акушерских осложнений в зависимости от нозологического варианта МПН и схемы терапии отобраны случаи пролонгированной беременности, завершившиеся родами или акушерскими потерями после 12 нед гестации. Из анализа осложнений беременности

исключены ранние акушерские потери (выкидыши и замершие беременности на сроке до 12 нед), так как в медицинской документации этих пациенток отсутствовали данные об осложнениях беременности до момента ее потери. В итоговый анализ осложнений включены 120 беременностей, соответствовавшие критериям отбора. Осложнения беременности определяли как любые патологические состояния, возникшие во время беременности или в раннем послеродовом периоде (до 6 нед после родоразрешения). В ходе беременности пациенткам назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–100 мг/сут, низкомолекулярный гепарин (НМГ) 0,4 мг 1 или 2 раза в день и препараты интерферона (ИНФ) α 3 млн МЕ 2–3 раза в неделю в различных комбинациях.

Статистический анализ

Для анализа результатов применяли классические методы описательной статистики и частотный анализ. Для анализа таблиц сопряженности использовали χ^2 -критерий, а для таблиц 2×2 — точный критерий Фишера. Для оценки эффекта (например, отношения шансов (ОШ)) и 95 % доверительных интервалов (ДИ), также графического отображения результатов использована диаграмма типа forest plot. Для оценки влияния терапии применяли обобщенную линейную смешанную модель (GLMM, логистическая регрессия). Объектом статистического анализа служили случаи беременностей, у некоторых пациенток — повторные беременности. В GLMM-моделях учет внутрииндивидуальной корреляции вероятности осложнений у одной и той же пациентки контролировали с помощью включения в модель случайного эффекта пациентки. Для оценки схем терапии использовали однофакторный регрессионный анализ. Независимый вклад каждого терапевтического компонента (НМГ, АСК, ИНФ) в снижение риска осложнений беременности оценивали с помощью многофакторного варианта GLMM-модели. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Мы следовали методической логике аналогичной работы зарубежных коллег, в которой продемонстрировано влияние терапии на исход и осложнения беременности у пациенток с ИП [20].

Результаты

Клиническая характеристика течения беременностей у пациенток с миелопролиферативными новообразованиями

В исследование включены 122 пациентки с установленным диагнозом МПН. Распределение по нозологическим формам: ЭТ — у 63 пациенток с 78 беременностями; ИП — у 40 пациенток с 57 беременностями; ПМФ — у 19 пациенток с 30 беременностями.

Медиана возраста пациенток в общей группе составила 32 (18–46) года. Наиболее частым режимом

терапии при беременности у наших пациенток была тройная комбинация ИНФ + НМГ + АСК (32,1 %; 53 из 165 беременностей); реже применяли схемы ИНФ + АСК (22,4 %; 37/165), НМГ + АСК (14,5 %; 24/165); монотерапию АСК применяли в 13,9 % (23/165) случаев. ИНФ (в любой комбинации) получали 54,5 % (90/165) пациенток. Отдельно следует отметить 5 случаев применения гидроксимочевины у пациенток с ИП (4 – в I триместре с последующей потерей беременности; 1 – в III триместре из-за прогрессирующей спленомегалии). Еще 6 пациенток не получали лечения во время беременности (табл. 1).

Из 165 беременностей живорождением завершились 67,8 % (112 случаев). Наивысшая частота рождения живого ребенка наблюдалась у пациенток с ЭТ – 80,7 % (63 из 78), тогда как у пациенток с ИП и ПМФ она оказалась значительно ниже: 52,6 % (30 из 57) и 63,3 % (19 из 30) соответственно. Общая частота акушерских потерь составила 28,4 % (47 случаев) и значительно различалась в зависимости от нозологической формы

($p = 0,005$): в группе ЭТ – 16,7 % (13 из 78), в группе ИП – 38,6 % (22 из 57), в группе ПМФ – 36,7 % (11 из 30). Мертворождения (срок гестации ≥ 22 нед) зарегистрированы в 5 случаях (10,6 % всех потерь); 3 из них пришлось на группу ИП, по 1 – на группы ЭТ и ПМФ (см. табл. 1).

Осложнения беременности

Среди 120 беременностей, пролонгированных после 12-й недели гестации, по меньшей мере 1 осложнение зарегистрировано в 72,5 % (87/120) наблюдений; в 27,5 % (33/120) случаев беременность протекала без осложнений ($p = 0,66$).

В подгруппе пациенток с ЭТ среди 66 беременностей, пролонгированных после 12-й недели гестации, осложнение зарегистрировано в 75,8 % (50/66) случаев. Наиболее частым осложнением была угроза прерывания беременности ($n = 15$). Гипертензивные расстройства диагностированы у 9 женщин (преэклампсия – у 4, гестационная гипертензия – у 5), кровотечения – у 8

Таблица 1. Варианты лечения и исходов беременностей у пациенток с миелопролиферативными новообразованиями

Table 1. Treatment options and pregnancy outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms

Показатель Parameter	ЭТ ($n = 78$) ET ($n = 78$)	ИП ($n = 57$) PV ($n = 57$)	ПМФ ($n = 30$) PMF ($n = 30$)	p
Медиана возраста, лет Median age, years	32 (23–46)	33 (18–42)	33 (25–43)	–
Лечение во время беременности, n (%): Treatment during pregnancy, n (%):				
ИНФ + НМГ + АСК INF + LMWH + ASA	26 (33,4)	13 (22,8)	14 (46,7)	0,017
ИНФ + АСК INF + ASA	18 (23,0)	11 (19,3)	8 (26,7)	
НМГ + АСК LMWH + ASA	14 (17,9)	6 (10,5)	4 (13,3)	
АСК ASA	11 (14,1)	12 (21,0)	0	
нет по	3 (3,9)	3 (5,2)	0	
гидроксимочевина + АСК hydroxyurea + ASA	0	5 (8,8)	0	
Исход беременности, n (%): Pregnancy outcome, n (%):				
живорождение live birth	63 (80,7)	30 (52,6)	19 (63,3)	0,0052
выкидыш и замершая беременность miscarriages and missed miscarriage	12 (15,3)	19 (33,3)	10 (33,3)	
аборт pregnancy	1 (1,3)	4 (7,0)	0	
внематочная беременность ectopic pregnancy	1 (1,3)	1 (1,7)	0	
антенатальная гибель плода antenatal fetal death	1 (1,3)	3 (5,3)	1 (3,3)	
Преждевременные роды, n (%): Preterm birth, n (%)	9 (11,5)	5 (8,8)	5 (16,7)	0,47

Примечание. ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия; ИП – истинная полицитемия; ПМФ – первичный миелофиброз; ИНФ – интерферон α ; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Note. ET – essential thrombocythemia; PV – polycythemia vera; PMF – primary myelofibrosis; INF – interferon α ; LMWH – low molecular weight heparin; ASA – acetylsalicylic acid.

(преимущественно интранатальные). Тромбозы зафиксированы в 2 случаях (табл. 2).

Из 35 беременностей при ИП осложнения зарегистрированы в 68,6 % (24/35) случаев. Наиболее частыми из них были следующие: угроза прерывания беременности ($n = 6$), преэклампсия ($n = 4$), кровотечения ($n = 4$; в том числе 1 — из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии) и венозные тромбозы ($n = 3$).

В группе ПМФ частота осложнений составила 68,4 % (13/19). Преобладали интранатальные кровотечения и угроза прерывания беременности (по 4 случая); преэклампсия диагностирована у 3 женщин.

Связь различных схем терапии и отдельных препаратов с осложнениями беременности

Изучение связи терапии с частотой осложнений беременности при различных нозологических вари-

антах МПН являлось одной из задач исследования (табл. 3).

При сравнении различных схем терапии в общей группе значимое повышение частоты осложнений отмечено только для комбинации ИНФ + АСК: 86,2 % (25/29) против 68,1 % (62/91) у пациенток, не получавших эту комбинацию (ОШ 2,9; 95 % ДИ 0,9–9,17; $p = 0,05$). Для остальных терапевтических схем значимых различий не обнаружено.

Для исключения влияния пересекающихся факторов и корректного сравнения эффективности терапевтических схем мы проверили полученные результаты на однофакторной регрессионной модели (GLMM). В качестве референсной (эталонной) терапии выбрана 3-компонентная схема (ИНФ + НМГ + АСК) (рис. 1).

Применение комбинации НМГ + АСК или монотерапии АСК статистически значимо не отличалось

Таблица 2. Спектр осложнений беременности (после 12 нед гестации) и родов у пациенток с миелолипролиферативными новообразованиями, n (%)

Table 2. Spectrum of pregnancy complications (after 12 weeks of gestation) and childbirth in patients with myeloproliferative neoplasms, n (%)

Показатель Parameter	ЭТ ($n = 66$) ET ($n = 66$)	ИП ($n = 35$) PV ($n = 35$)	ПМФ ($n = 19$) PMF ($n = 19$)	Всего ($n = 120$) Total ($n = 120$)	p
С осложнениями With complications	50 (75,8)	24 (68,6)	13 (68,4)	87 (72,5)	0,66
Без осложнений Without complications	16 (24,2)	11 (31,4)	6 (31,6)	33 (27,5)	
Тип осложнений: Type of complications:					—
кровотечение во время беременности или родов bleeding during pregnancy or childbirth	8 (12,1)	4 (11,4)	4 (21,0)	16 (13,3)	
тромбозы thrombosis	2 (3,0)	3 (8,5)	0	5 (4,2)	
преэклампсия preeclampsia	4 (6,0)	4 (11,4)	3 (15,7)	11 (9,2)	
гестационная АГ gestational AH	5 (7,5)	2 (5,7)	2 (10,5)	9 (7,5)	
ЗВУР IUGR	2 (3,0)	0	0	2 (1,6)	
плацентарная недостаточность placental insufficiency	5 (7,5)	0	0	5 (4,2)	
угроза выкидыша threatened miscarriage	15 (22,7)	6 (17,1)	4 (21,0)	25 (20,8)	
угроза ранних родов threatened preterm labor	7 (10,6)	2 (5,7)	0	9 (7,5)	
холестаз беременных cholestasis of pregnancy	2 (3,0)	1 (2,8)	2 (10,5)	5 (4,2)	
прогрессирование заболевания disease progression	0	2 (5,7)	1 (5,2)	3 (2,5)	
обострение сопутствующих заболеваний exacerbation of comorbidities	1 (1,5)	0	0	1 (0,9)	
инфекционные осложнения infectious complications	6 (9,0)	4 (11,4)	1 (5,2)	11 (9,2)	
анемия anemia	4 (6,0)	2 (5,7)	3 (15,7)	9 (7,5)	
гестационный сахарный диабет gestational diabetes mellitus	10 (15,1)	4 (11,4)	2 (10,5)	16 (13,3)	

Примечание. ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; ИП — истинная полицитемия; ПМФ — первичный миелофиброз; АГ — артериальная гипертензия; ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Note. ET — essential thrombocythemia; PV — polycythemia vera; PMF — primary myelofibrosis; AH — arterial hypertension; IUGR — intrauterine growth retardation.

Таблица 3. Осложнения беременности и родов в зависимости от разных схем терапии у пациенток с миелопролиферативными новообразованиями (парное сравнение частоты осложнений при конкретной схеме терапии против отсутствия данной терапии)

Table 3. Complications of pregnancy and childbirth depending on different treatment regimens in myeloproliferative neoplasm patients (paired comparison of complication rates with a specific treatment regimen versus no treatment)

Схема лечения Treatment regimen	Число осложнений, % (n); отношение шансов (95 % доверительный интервал); p Number of complications, % (n); odds ratio (95 % confidence interval); p			
	ЭТ ET	ИП PV	ПМФ PMF	Всего Total
ИНФ + АСК + НМГ INF + ASA + LMWH	69,6 (16/23); 0,6 (0,19–1,9); 0,39	44,4 (4/9); 0,24 (0,04–1,18); 0,07	66,6 (6/9); 0,8 (0,12–5,9); 0,8	63,4 (26/41); 0,5 (0,2–1,16); 0,1
ИНФ + АСК INF + ASA	87,5 (14/16); 2,7 (0,5–13,5); 0,2	77,7 (7/9); 1,85 (0,31–10,8); 0,49	100 (4/4); 1,4 (1,01–2,07); 0,12	86,2 (25/29); 2,9 (0,9–9,17); 0,05
НМГ + АСК LMWH + ASA	69,2 (9/13); 0,6 (0,17–2,5); 0,5	66,7 (4/6); 0,9 (0,13–5,8); 0,9	33 (1/3); 0,17 (0,01–2,36); 0,15	63,6 (14/22); 0,5 (0,22–1,59); 0,3
Монотерапия АСК ASA monotherapy	88,9 (8/9); 2,8 (0,3–24,7); 0,3	66,7 (4/6); 0,9 (0,13–5,84); 0,9	0	80 (12/15); 1,6 (0,42–6,07); 0,48

Примечание. ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия; ИП – истинная полицитемия; ПМФ – первичный миелофиброз; ИНФ – интерферон α ; АСК – ацетилсалициловая кислота; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Note. ET – essential thrombocythemia; PV – polycythemia vera; PMF – primary myelofibrosis; INF – interferon α ; ASA – acetylsalicylic acid; LMWH – low molecular weight heparin.

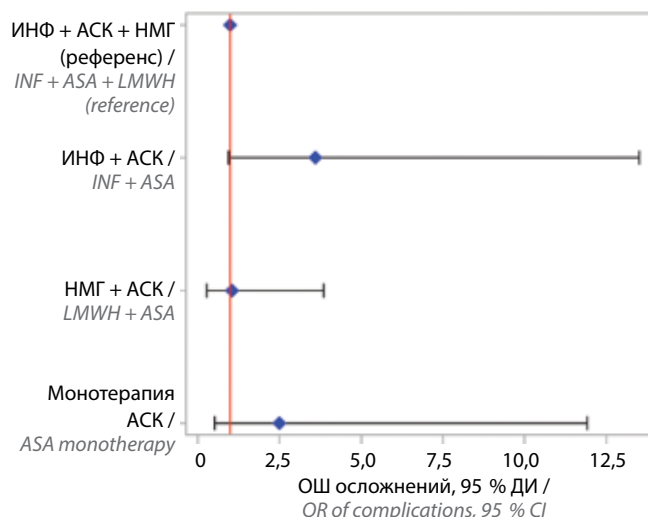


Рис. 1. Отношение шансов (ОШ) осложнений беременности у пациенток с миелопролиферативными новообразованиями в зависимости от схем терапии (95 % доверительный интервал (ДИ)). ОШ >1 соответствует более высокому риску осложнений, ОШ <1 – более низкий. ИНФ – интерферон α ; АСК – ацетилсалициловая кислота; НМГ – низкомолекулярный гепарин

Fig. 1. Odds ratio (OR) of pregnancy complications in patients with myeloproliferative neoplasms depending on the treatment regimens (95 % confidence interval (CI)). OR >1 corresponds to a higher risk of complications, OR <1 – to a lower risk. INF – interferon α ; ASA – acetylsalicylic acid; LMWH – low molecular weight heparin.

от референса (ИНФ + АСК + НМГ). Вероятно, это связано с недостаточной мощностью выборки, на что указывали широкие доверительные интервалы. Исключение НМГ из терапии (переход на ИНФ + АСК) сопровождалось пограничным, но клинически существенным повышением риска неблагоприятных исходов

(ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,28–3,86; $p = 0,05$), требующим подтверждения в более крупных исследованиях.

Для оценки независимого вклада каждого терапевтического компонента (НМГ, АСК, ИНФ) в снижение риска осложнений беременности при МПН применена GLMM-модель. Данный подход позволил оценить эффективность каждого препарата с поправкой на сопутствующую терапию и учесть корреляцию исходов у одних и тех же пациенток при повторных беременностях.

По результатам многофакторного анализа установлено, что применение НМГ является независимым предиктором благоприятного исхода беременности (табл. 4). Присутствие НМГ в схеме лечения (как в виде монотерапии, так и в комбинации) приводило к статистически значимому снижению риска развития осложнений на 68 % (ОШ 0,32; 95 % ДИ 0,12–0,86; $p = 0,03$). В то же время добавление в модель АСК ($p = 0,51$) и ИНФ ($p = 0,69$) не продемонстрировало статистически значимого независимого влияния на вероятность развития осложнений.

Влияние терапии на частоту осложнения беременности при эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии и первичном миелофиброзе

По результатам нескорректированного однофакторного анализа влияния терапии на частоту осложнений в нозологических подгруппах МПН (с применением точного критерия Фишера) обнаружены тенденции к улучшению течения беременности у пациенток с ИП, а в группах ЭТ и ПМФ не обнаружено других значимых ассоциаций между изучаемыми схемами терапии и частотой осложнений беременности.

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа влияния препаратов на осложнения беременности у пациенток с миелопролиферативными новообразованиями

Table 4. Multivariate analysis of drugs effect on pregnancy complications in patients with myeloproliferative neoplasms

Схема лечения (монотерапия или в комбинации) Treatment regimen (monotherapy or in combination)	Осложнения беременности (отношение шансов [95 % доверительный интервал]; <i>p</i>) Pregnancy complications (odds ratio [95 % confidence interval]; <i>p</i>)
ИНФ INF	0,82 [0,29–2,33]; 0,69
НМГ LMWH	0,32 [0,12–0,86]; 0,03
АСК ASA	1,71 [0,32–9,28]; 0,51

Примечание. ИНФ – интерферон α ; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Note. INF – interferon α ; LMWH – low molecular weight heparin; ASA – acetylsalicylic acid.

В группе ИП единственной схемой, показавшей потенциальный положительный эффект, оказалась тройная терапия, которая продемонстрировала тенденцию к снижению частоты осложнений: 44,4 % (4/9) против 83,3 % (20/26) у остальных пациенток с ИП (ОШ = 0,24; $p = 0,07$). Также при многофакторном анализе с использованием обобщенных линейных смешанных моделей показано, что при ИП применение НМГ сохранило статистическую значимость как независимый фактор защиты даже после стандартизации по типу заболевания (ОШ 0,31; $p = 0,02$).

Обсуждение

Влияние терапии на предотвращение осложнений и исходы беременности при МПН изучено недостаточно ввиду редкости заболевания у молодых женщин и малого числа наблюдений [12]. В репродуктивном возрасте доминирует ЭТ, поэтому в большинстве исследований касаются этой формы; описания случаев беременностей при ИП, и особенно ПМФ, в литературе единичны. Результаты настоящего исследования согласуются с данными этих наблюдений. По данным крупных международных исследований, частота живорождений у пациенток с МПН достигает 69–74 % [17, 18, 20–23].

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными метаанализа D. Maze и соавт., демонстрируя сопоставимые тенденции при некоторых различиях в абсолютных значениях [23]. В настоящем исследовании частота живорождений в общей группе МПН составила 67,8 % (112/165). При анализе исходов в зависимости от нозологической формы подтвержден наиболее благоприятный прогноз при ЭТ: 80,7 % беременностей завершились родами, тогда как при ИП и ПМФ

этот показатель составил 52,6 и 63,3 % соответственно. Только 20 % (33/165) беременностей в общей когорте протекали без осложнений, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и индивидуализированного подхода к ведению таких пациенток.

В нашем исследовании спектр осложнений оценивали на 120 беременностях, пролонгированных после I триместра. При перераспределении полученных данных на общую когорту результаты были сопоставимы с данными литературы с некоторыми различиями. Частота преэклампсии (6,7 %; 11/165) и венозной тромбоэмболии (3 %; 5/165) в нашей когорте превышала показатели крупных исследований (3,1 и 1,5 % соответственно), при этом частота венозной тромбоэмболии почти в 10–20 раз превышала общепопуляционные значения (0,1–0,2 %) во время беременности [22–24].

По данным K. Wille и соавт., пациентки с ИП имеют высокий риск кровотечений (около 20 %), однако в нашем исследовании этот показатель не превышал 12 % и для ЭТ, и для ИП [20]. Частота преждевременных родов при МПН, по данным анализа 343 беременностей, составила 14 % (против 4 % в популяции), что сопоставимо с нашими результатами: 11,5 % в группе ЭТ; 8,8 % в группе ИП и 16,7 % в группе ПМФ [13].

В настоящем исследовании в общей группе МПН обнаружена различная эффективность 3 основных видов препаратов в отношении профилактики осложнений беременности. По результатам многофакторного анализа обнаружена независимая протективная роль НМГ: его присутствие в схеме снижало вероятность осложнений беременности на 68 % (ОШ 0,32; 95 % ДИ 0,12–0,86; $p = 0,03$). Ни АСК, ни ИНФ не оказали статистически значимого влияния. Вместе с тем если комбинация НМГ + АСК и монотерапия АСК не продемонстрировали статистически значимых отличий от референсной трехкомпонентной схемы, то исключение НМГ (переход на ИНФ + АСК) ассоциировалось с заметным повышением риска развития осложнений (ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,96–13,5; $p = 0,05$). Полученные данные указывают на возможную ключевую роль НМГ в обеспечении благоприятного исхода беременности, однако малая мощность исследования диктует необходимость дальнейшего накопления данных.

Частота и структура осложнений существенно различались в зависимости от нозологической формы заболевания. У пациенток с ИП, характеризующейся наиболее высоким риском акушерских потерь, применение комбинации 3 препаратов (ИНФ + НМГ + АСК) продемонстрировало обнадеживающую тенденцию к снижению осложнений (ОШ 0,24; $p = 0,07$). Ключевая роль в этом принадлежала НМГ, независимый протективный эффект которого сохранялся после поправки на нозологию (ОШ 0,31; $p = 0,02$).

Таким образом, можно предположить, что более интенсивная терапия при беременности оправдана при ИП.

Ограничения нашего исследования связаны с его ретроспективным характером и ограниченностью выборки. Однако наши наблюдения и оценки не сильно отличаются от данных литературы.

Заключение

В современной клинической практике ведение беременных пациенток с ЭТ, ИП и ПМФ осуществляется по единому алгоритму ведения беременности при МПН (без уточнения нозологического варианта). Полученные в нашем исследовании данные

свидетельствуют о том, что такой унифицированный подход может лежать в основе обнаруженных различий в частоте живорождений и акушерских потерь, а также осложнений беременности в зависимости от нозологического варианта МПН. Результаты настоящей работы указывают на необходимость адаптации общепринятых алгоритмов ведения беременных женщин с МПН с учетом нозологической формы (ЭТ, ИП или ПМФ) и оценки рисков осложнений беременности для оптимизации исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология* 2024;17(3):291–334. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2024). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2024;17(3):291–334. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334
- Vainchenker W., Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):667–9. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940
- Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761–70. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436
- Hultcrantz M., Ravn Landtblom A., Andréasson B. et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms – trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med* 2020;287(4):448–54. DOI: 10.1111/joim.13019
- Мартинков В.Н., Новик Д.К., Веялкин И.В. и др. Заболеваемость Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(3):363–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372
Martinkov V.N., Novik D.K., Veyalkin I.V. et al. The incidence of Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms in Belarus. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(3):363–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-363-372
- Verstovsek S., Yu J., Scherber R.M. et al. Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leuk Lymphoma* 2022;63(3):694–702. DOI: 10.1080/10428194.2021.1992756
- Najean Y., Mugnier P., Dresch C., Rain J.D. Polycythemia vera in young people: an analysis of 58 cases diagnosed before 40 years. *Br J Haematol* 1987;67(3):285–91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb02349.x
- Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52. DOI: 10.1182/blood-2008-01-134858
- Jensen M.K., De Nully Brown P., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol* 2000;65(2):132–9. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90236.x
- Roaldsnes C., Holst R., Frederiksen H., Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol* 2017;98(1):85–93. DOI: 10.1111/ejh.12788
- Szuber N., Vallapureddy R.R., Penna D. et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol* 2018;93(12):1474–84. DOI: 10.1002/ajh.25270
- Landtblom A.R., Andersson T.M., Johansson A.L.V. et al. Pregnancy and childbirth outcomes in women with myeloproliferative neoplasms – a nationwide population-based study of 342 pregnancies in Sweden. *Leukemia* 2022;36(10):2461–7. DOI: 10.1038/s41375-022-01688-w
- Robinson S.E., Harrison C.N. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol* 2020;189(4):625–34. DOI: 10.1111/bjh.16453
- Skeith L., Carrier M., Robinson S.E. et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017;129(8):934–9. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006
- Griesshammer M., Heimpel H., Pearson T.C. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996;22(suppl 1):57–63. DOI: 10.3109/10428199609074361
- Alimam S., Bewley S., Chappell L.C. et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* 2016;175(1):31–6. DOI: 10.1111/bjh.14289
- Randi M.L., Bertozzi I., Rumi E. et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89(3):306–9. DOI: 10.1002/ajh.23635
- Khoury J.D., Solary E., Abal O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
- Wille K., Brouka M., Bernhardt J. et al. Outcome of 129 pregnancies in polycythemia vera patients: a report of the European LeukemiaNET. *HemaSphere* 2023;7(5):e882. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000882
- How J., Leiva O., Bogue T. et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2020;98:106459. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106459

22. Gangat N., Joshi M., Shah S. et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: a Mayo clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol* 2020;95(5). DOI: 10.1002/ajh.25748
23. Maze D., Kazi S., Gupta V. et al. Association of treatments for myeloproliferative neoplasms during pregnancy with birth rates and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(10):e1912666. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12666
24. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Fam Med* 2007;5(1):74–80. DOI: 10.1370/afm.668

Вклад авторов

К.Т. Погосян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное одобрение текста статьи;
А.Л. Меликян: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное одобрение текста статьи;
С.Э. Старченко: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение текста статьи;
Е.А. Гилязитдинова, Е.И. Пустовая, С.М. Куликов: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение текста статьи;
И.Н. Суборцева, Е.С. Полушкина: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение текста статьи;
А.О. Толмачева: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

K.T. Poghosyan: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
A.L. Melikyan: concept and design development, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
S.E. Starchenko: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;
E.A. Gilyazitdinova, E.I. Pustovaya, S.M. Kulikov: provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;
I.N. Subortseva, E.S. Polushkina: provision of research materials, final article approval;
A.O. Tolmacheva: data collection and processing, provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Т. Погосян / K.T. Poghosyan: <https://orcid.org/0009-0007-8021-9203>
А.Л. Меликян / A.L. Melikyan: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>
С.Э. Старченко / S.E. Starchenko: <https://orcid.org/0009-0009-0930-5699>
Е.А. Гилязитдинова / E.A. Gilyazitdinova: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>
И.Н. Суборцева / I.N. Subortseva: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>
Е.С. Полушкина / E.S. Polushkina: <https://orcid.org/0000-0002-1945-0154>
А.О. Толмачева / A.O. Tolmacheva: <https://orcid.org/0009-0003-8510-6954>
Е.И. Пустовая / E.I. Pustovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1099-8092>
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 (протокол № 478 от 23.08.2024).

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. 478 dated 23.08.2024).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-102-112>

CC BY 4.0

Иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата макроглобулинемии Вальденстрема

И.В. Гальцева, Ю.А. Цой, Ю.О. Давыдова, А.Е. Грачев, А.Б. Винникова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

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

Контакты: Ирина Владимировна Гальцева galtseva.i@blood.ru

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – лимфоплазмочитарная лимфома с гетерогенным опухолевым субстратом. В литературе методы выделения и описания опухолевых клеток МВ при иммунофенотипическом исследовании с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии различаются. Поскольку выбор оптимальной стратегии выделения популяций клеток непосредственно влияет на точность диагностики и оценку объема опухолевого поражения, разработка унифицированного подхода – актуальная задача.

Цель исследования – создание оптимальной стратегии гейтирования для разделения опухолевого субстрата у больных МВ до начала специфической терапии и изучение иммунофенотипических характеристик каждого компартмента.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов: 31 мужчина и 29 женщин; медиана возраста 61 год. Костный мозг исследовали методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Использовали панель антител против CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, иммуноглобулина М и легких цепей иммуноглобулинов к и λ.

Результаты. Предложена уникальная стратегия гейтирования, включающая разделение В-клеточного компонента, плазматических клеток (ПК) и промежуточных лимфоплазмочитарных клеток (ЛПК). У 60 (100 %) пациентов в образце костного мозга обнаружены опухолевые В-клетки, у 53 (88 %) – опухолевые ПК, у 45 (75 %) – ЛПК. Во всех случаях опухолевые В-клетки и ПК демонстрировали моноклональную рестрикцию по легким цепям иммуноглобулинов (κ/λ) и экспрессию иммуноглобулина М. Опухолевые В-клетки в отличие от нормальных клеток имели более низкую экспрессию антигенов CD19, CD20, CD22 и CD27. ПК отличались от нормальных более высокой плотностью экспрессии антигенов CD20, CD45 и тяжелых цепей иммуноглобулина М, а также более низкой экспрессией CD38 и CD138.

Заключение. Предложенная в исследовательских целях трехкомпонентная стратегия позволяет детально охарактеризовать гетерогенность опухолевого клона МВ. Однако для рутинной клинической диагностики достаточно двухкомпонентного подхода (В-клетки + ПК), который основан на включении ЛПК в компартмент ПК. Несмотря на выявленную гетерогенность, в клинической практике мы рекомендуем объединять ЛПК с ПК ввиду близости их иммунофенотипа и отсутствия дополнительной диагностической ценности при раздельном анализе. Многоцветная проточная цитофлуориметрия – ценный вспомогательный диагностический метод для пациентов с подозрением на МВ.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, многоцветная проточная цитофлуориметрия, иммунофенотипирование

Для цитирования: Гальцева И.В., Цой Ю.А., Давыдова Ю.О. и др. Иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2026;21(3):102–112.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-102-112>

Immunophenotypic features of the tumor substrate of Waldenström's macroglobulinemia

I.V. Galtseva, Yu.A. Tsoy, Yu.O. Davydova, A.E. Grachev, A.B. Vinnikova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

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

Contacts: Irina Vladimirovna Galtseva galtseva.i@blood.ru

Background. Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma with a heterogeneous tumor substrate. Methods for selection and characterizing WM tumor cells using multicolor flow cytometry vary in the literature. Since the choice of optimal gating strategy directly impacts diagnostic accuracy and tumor volume assessment, developing a unified approach is a pressing issue.

Aim. To develop an optimal gating strategy for separating the tumor substrate in WM patients before initiating specific therapy and to study the immunophenotypic characteristics of each compartment.

Materials and methods. The study included 60 patients (31 men and 29 women) with a median age of 61 years. Bone marrow was analyzed using multicolor flow cytometry. A panel of antibodies against CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, immunoglobulin M, and the light chains of immunoglobulins κ and λ was used.

Results. A unique gating strategy was proposed in the study, including the separation of the B-cell component, plasma cells (PCs), and intermediate lymphoplasmacytic cells (LPCs). Tumor B cells were detected in the bone marrow sample of 60 patients (100 %), tumor PCs in 53 (88 %), and LPCs in 45 (75 %). In all cases, tumor B cells and PCs demonstrated monoclonal restriction by immunoglobulin light chains (κ/λ) and immunoglobulin M expression. Tumor B cells, compared to normal B cells, had lower expression of CD19, CD20, CD22, and CD27 antigens. PCs differed from normal B cells by a higher density of CD20, CD45, and immunoglobulin M heavy chain antigen expression, as well as lower expression of CD38 and CD138.

Conclusion. The three-component strategy proposed for research purposes allows for a detailed characterization of WM tumor clone heterogeneity. However, for routine clinical diagnosis, a two-component approach (B cells + PCs), based on the inclusion of LPCs in the PC-compartment, is sufficient. Despite the identified heterogeneity, in clinical practice, we recommend combining LPCs with PCs due to the similarity of their immunophenotypes and the lack of additional diagnostic value when analyzed separately. Multicolor flow cytometry is a valuable adjunctive diagnostic method for patients with suspected WM.

Keywords: Waldenström's macroglobulinemia, multicolor flow cytometry, immunophenotyping

For citation: Galtseva I. V., Tsoy Yu. A., Davydova Yu. O. et al. Immunophenotypic features of the tumor substrate of Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):102–12. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-102-112>

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — редкая лимфоплазмочитарная лимфома, секретирующая иммуноглобулин М (IgM) [1]. Для подтверждения диагноза МВ, помимо клинической картины, необходимы лабораторные исследования: иммунохимическое исследование сыворотки крови для обнаружения секреции моноклонального IgM, морфологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата для выявления лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга, инструментальные методы (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) для определения экстрамедуллярных очагов, молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации L265P в гене белка MYD88. Также для обнаружения aberrантной опухолевой популяции в костном мозге рекомендован метод иммунофенотипирования.

Еще в сентябре 2002 г. на Втором международном семинаре, посвященном МВ, данная лимфома получила статус самостоятельной нозологической единицы, а не клинического синдрома, ассоциированного с секрецией моноклонального IgM. Тогда же были определены известные на тот момент характерные особенности этого заболевания, в частности его иммунофенотипические признаки, основанные на результатах немногочисленных исследований. По итогам семинара в 2003 г. была опубликована статья, в которой описывался иммунофенотип опухолевого субстрата, характерными особенностями которого были наличие IgM, маркеров В-клеточных лимфолиферативных заболеваний (CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, FMC7⁺, CD25⁺,

CD27⁺), а также отсутствие ряда антигенов, характерных для других типов лимфом (CD10⁺, CD23⁺, CD103⁺, CD138⁺) [1]. В статье J. F. San Miguel и соавт. сообщалось, что методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) в костном мозге пациентов с МВ можно выделить aberrантные плазматические клетки (ПК) с высокой экспрессией CD38 и/или CD138, являющиеся одной из популяций [2]. Другие исследователи также описывали отдельные популяции опухолевых В-клеток и опухолевых ПК, так как их иммунофенотипы различаются, и именно монотипические ПК составляют остаточный опухолевый клон после полихимиотерапии у пациентов с МВ [3–5].

В НМИЦ гематологии с 2017 г. проводится определение опухолевой популяции при МВ методом МПЦ. Изучение особенностей иммунофенотипа опухолевой популяции при МВ имеет важное значение для врачей лабораторной диагностики. В настоящей работе представлены особенности иммунофенотипической картины клеток костного мозга у пациентов с подтвержденным диагнозом МВ.

Цель исследования — разработать оптимальную стратегию выделения опухолевого субстрата у пациентов с МВ в научных и клинических целях до начала противоопухолевой терапии и охарактеризовать иммунофенотипические особенности каждого выявленного клеточного компартмента.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В исследование включены 60 пациентов с верифицированным диагнозом МВ в период с сентября 2021 г. по октябрь 2025 г. до проведения специфической противоопухолевой терапии. Диагноз был установлен

в соответствии с международными критериями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) и российскими клиническими рекомендациями [6, 7]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов исследований в научных целях. Когорту составили 31 (52 %) мужчина и 29 (48 %) женщин в возрастном диапазоне 23–84 лет (медиана возраста 61 год).

Многоцветная проточная цитофлуориметрия

Для исследования использовали аспират костного мозга с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислоты в объеме 1 мл. Лизис эритроцитов проводили с помощью раствора RBC Lysis Buffer (BioLegend, США), после чего клетки костного мозга отмывали раствором BD CellWash (Becton Dickinson, США) и окрашивали антителами к поверхностным антигенам (табл. 1).

После инкубирования на протяжении 20 мин и отмывки от несвязавшихся антител проводили пермеабиллизацию клеток с помощью набора IntraPrep (Beckman Coulter, США) и внутриклеточное окрашивание антителами против легких цепей иммуноглобулинов λ (меченными флуоресцеина изотиоцианатом, BioLegend) клона MHL-38; κ (меченными фикоэритрином, BioLegend, США) клона MNK-49; и против IgM (меченными аллофикоцианином, BioLegend, США) клона MNM-88. После 20-минутной инкубации

клетки еще раз отмывали и анализировали с помощью проточного цитометра. До 1 марта 2024 г. использовали CytoFLEX, Beckman Coulter, США (42 исследования), после — DxFLX, Beckman Coulter, США (18 исследований).

Цитометрические данные анализировали в программе Kaluza 2.1 (Beckman Coulter, США). Стратегия гейтирования включала следующие этапы:

- подготовительный;
- выделение ПК и лимфоплазмочитарных клеток (ЛПК) и исследование их иммунофенотипа;
- выделение зрелых В-клеток и исследование их иммунофенотипа.

На подготовительном этапе гейтирования сначала выделяли все события равномерного сбора на графике «время против SSC-A» (рис. 1, а). Затем исключали агрегаты клеток на графике прямого светорассеяния по высоте пика FSC-H против прямого светорассеяния по площади пика FSC-A (рис. 1, б). После этого на графике «FSC-A против SSC-A» исключали дебрис — разрушенные клетки и нелизированные эритроциты (рис. 1, в).

На следующем этапе гейтирования определяли ПК по наличию экспрессии CD38 и CD138 (рис. 2, а). Артефакты исключали по принципу обратного гейтирования на график «FSC-A против SSC-A» (рис. 2, б). Далее на основе анализа экспрессии антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, тяжелой цепи IgM и легких цепей иммуноглобулинов κ и λ

Таблица 1. Моноклональные антитела, используемые для поверхностного окрашивания клеток костного мозга у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема

Table 1. Monoclonal antibodies used for surface staining of bone marrow cells in patients with Waldenström's macroglobulinemia

Антигенная специфичность Antigen specificity	Флуорохром Fluorochrome	Клон Clone	Производитель Manufacturer
CD38	PerCP-Cy5.5	HB-7	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD19	PE-Cy7	SJ25C1	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD27	APC-R700*	M-T271	Becton Dickinson (США) Becton Dickinson (USA)
		QA17A18	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD45	APC-Fire750	HI30	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD138	Brilliant Violet 421	MI15	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD22	BV510	H1B22	BioLegend (США) BioLegend (USA)
CD20	BV650	2H7	BioLegend (США) BioLegend (USA)

*В качестве альтернативы использовали CD27 Spark red 718.

*CD27 Spark red 718 was used as an alternative.

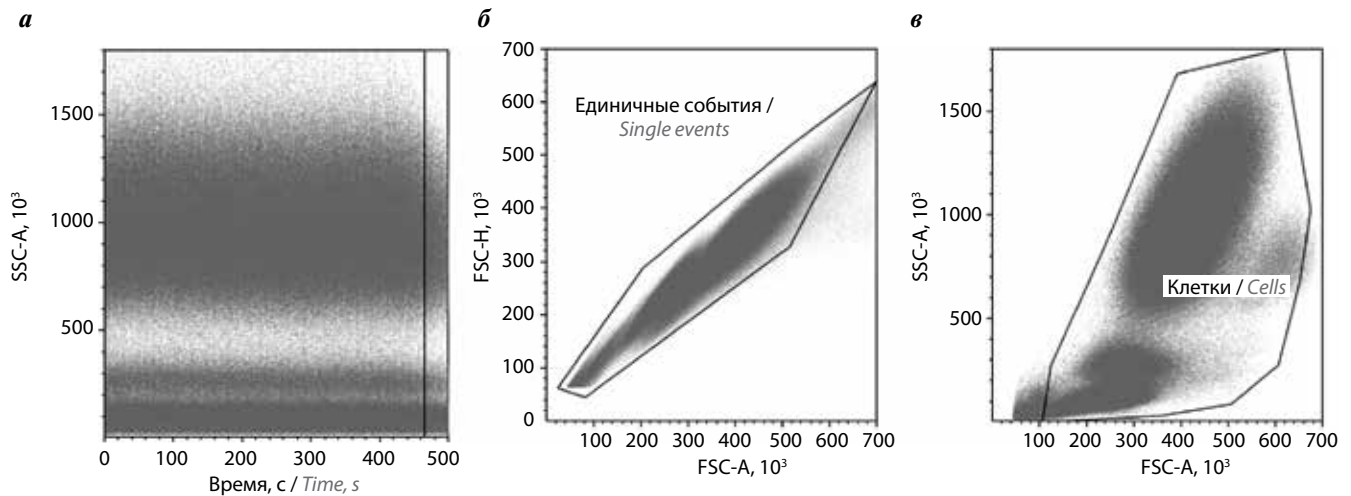


Рис. 1. Подготовительный этап гейтирования при анализе клеток костного мозга у пациента с макроглобулинемией Вальденстрема: а — все события; б — время; в — единичные события

Fig. 1. Preliminary gating in the analysis of bone marrow cells in a patient with Waldenström's macroglobulinemia: а — all events; б — time; в — single events

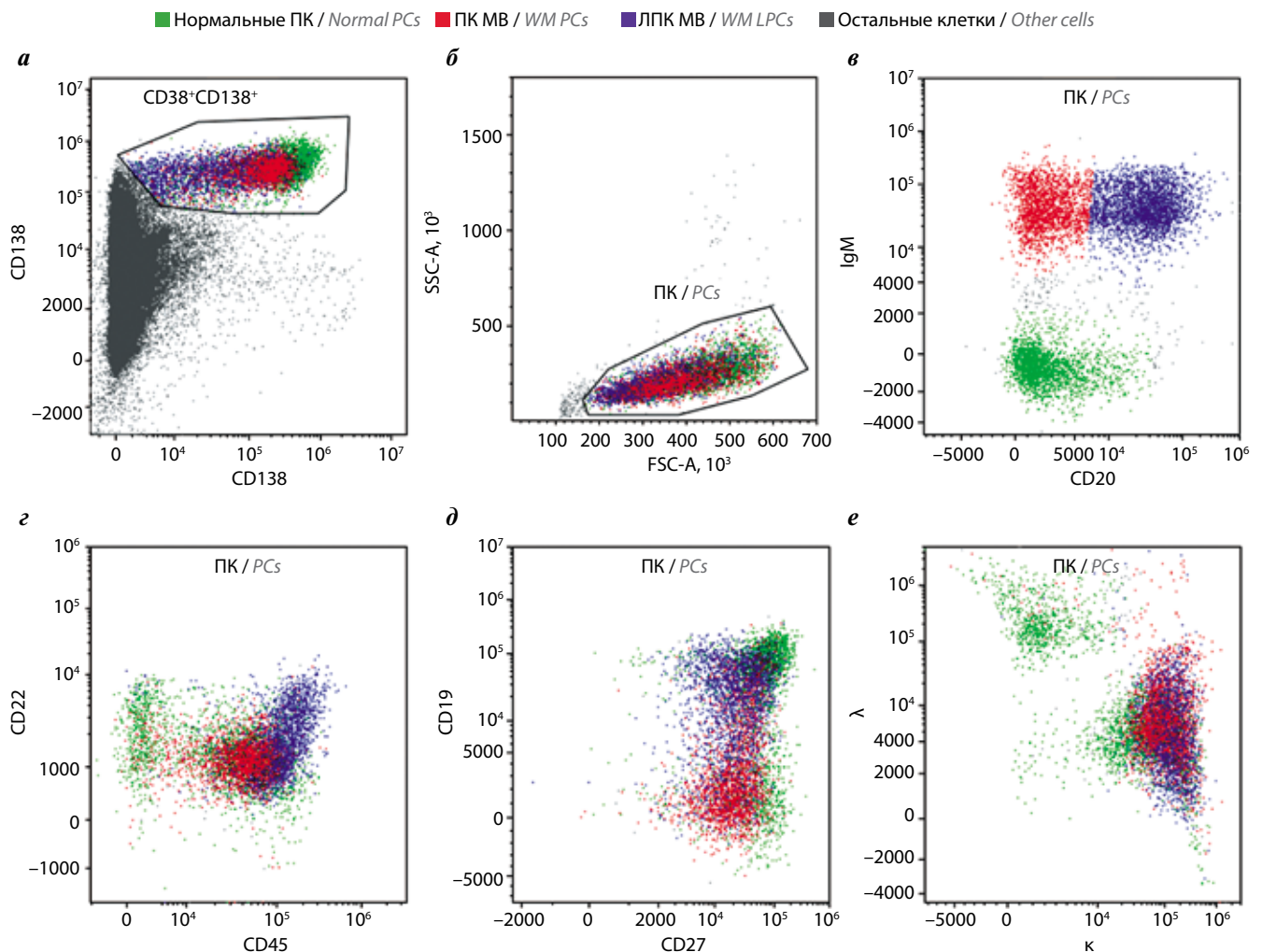


Рис. 2. Гейтирование $CD38^+CD138^+$ -клеток (а, б) и их дифференциация на нормальные плазматические клетки (ПК), опухолевые ПК (монотипичные по легкой цепи κ), а также монотипичные опухолевые лимфоплазматические клетки (ЛПК) на основе анализа экспрессии антигенов $CD19$, $CD20$, $CD22$, $CD27$, $CD45$ и иммуноглобулина M (IgM) (в—е) у пациента с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема (МВ)

Fig. 2. Gating of $CD38^+CD138^+$ cells (а, б) and their differentiation into normal plasma cells (PCs), tumor PCs (monotypic κ light chain), and monotypic tumor lymphoplasmacytic cells (LPCs) based on the analysis of $CD19$, $CD20$, $CD22$, $CD27$, $CD45$ and immunoglobulin M (IgM) (в—е) expression in a patient with confirmed Waldenström's macroglobulinemia (WM)

проводили дифференциацию $CD38^+CD138^+$ -клеток на нормальные ПК, опухолевые ПК и опухолевые ЛПК. В приведенном примере опухолевые ПК отличаются от нормальных экспрессией IgM, частичным отсутствием экспрессии CD19 и более низкой экспрессией CD138; они монотипичны по легкой цепи к (рис. 2, в–е). Опухолевые ЛПК характеризовались высокой экспрессией CD20, IgM, более высокой экспрессией CD22, CD45 и низкой – CD38 и CD138 по сравнению как с нормальными, так и с опухолевыми ПК. ЛПК также оказались монотипичными по легкой цепи к.

После того как ПК (опухолевые и нормальные) и ЛПК были загейтированы, их исключали и анализировали оставшиеся события.

Среди оставшихся событий выделяли $CD19^+$ -клетки (рис. 3, а). Более точное выделение искомых клеток проводили по принципу обратного гейтирования

на графике «FSC-A против SSC-A» (рис. 3, б). Популяцию с яркой экспрессией CD38, низкой CD45 и CD20, κ/λ -негативные классифицировали как В-клеточные предшественники (рис. 3, в). Остальные клетки определяли как зрелые В-клетки. Далее на основе анализа экспрессии антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, тяжелой цепи IgM и легких цепей иммуноглобулинов κ и λ проводили дифференциацию всех зрелых В-клеток на нормальные и опухолевые.

Пример анализа В-клеток у пациента с МВ представлен на рис. 3. В нем опухолевые клетки отличались от нормальных более низкой экспрессией CD22 и более высокой экспрессией CD38, также они были монотипичны по легкой цепи иммуноглобулинов κ (рис. 3, в–е).

Для оценки плотности экспрессии исследуемых антигенов (CD138, CD38, CD19, CD20, CD22, CD45, CD27, IgM) на разных субпопуляциях лейкоцитов

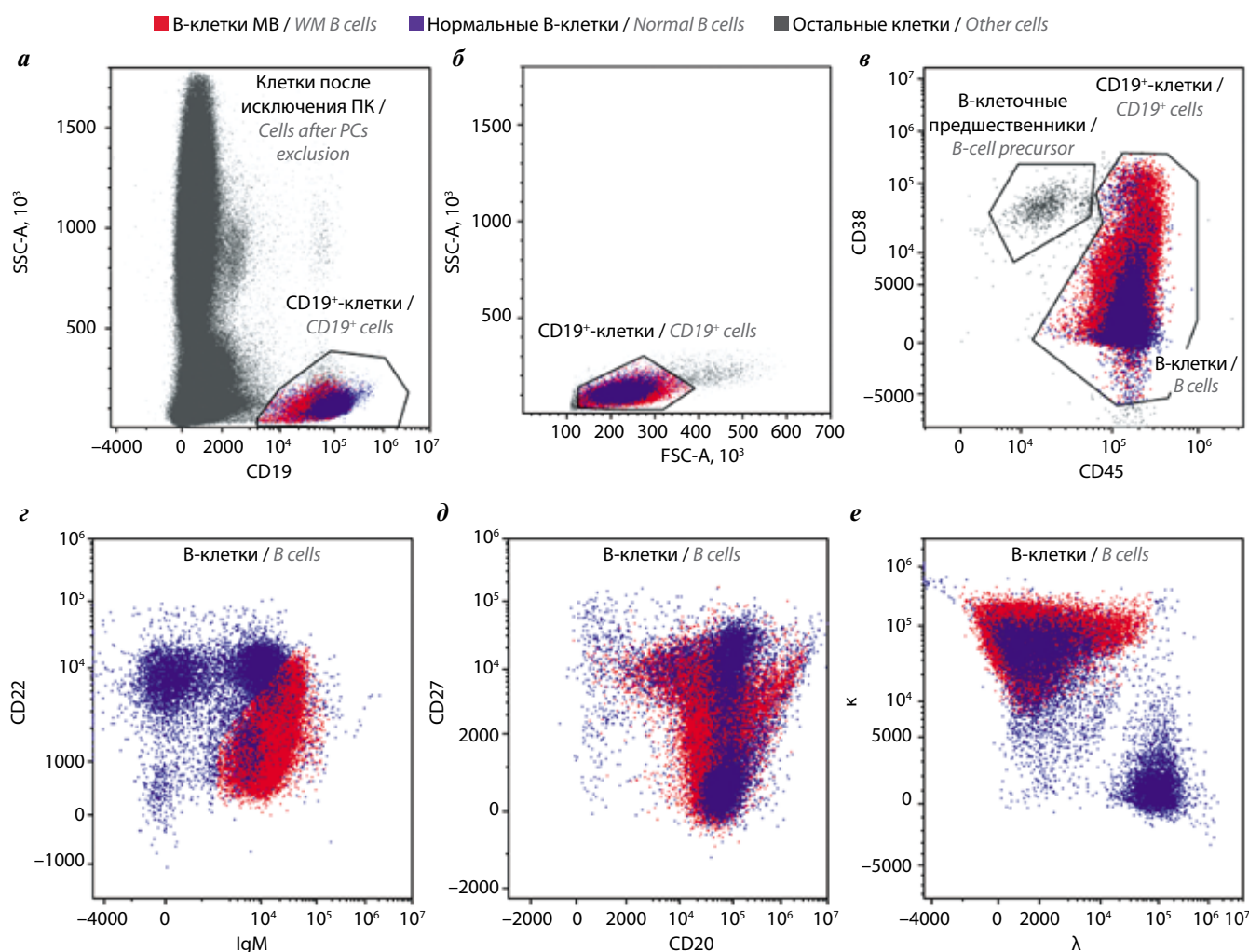


Рис. 3. Гейтирование $CD19^+$ -клеток (а, б) и их дифференциация на В-клеточные предшественники, нормальные и опухолевые зрелые В-клетки на основе анализа экспрессии ими антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45 и иммуноглобулина М (IgM) и легких цепей иммуноглобулинов κ и λ (в–е) у пациента с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема (МВ)

Fig. 3. Gating of $CD19^+$ cells (a, б) and their differentiation into B-cell precursors, normal and tumor mature B-cells based on the analysis of their CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45 and immunoglobulin M (IgM) and κ and λ immunoglobulin light chains (в–е) expression in a patient with confirmed Waldenström's macroglobulinemia (WM)

(нормальных В-клетках, нормальных ПК, опухолевых В-клетках, опухолевых ПК и ЛПК) определяли среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с помощью GraphPad Prism 6. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение большинства изучаемых показателей было ненормальным, поэтому использовали непараметрические критерии. Для описания количественного состава опухолевых клеток использовали критерий Манна–Уитни. Для сравнения доли опухолевых В-клеток, ЛПК и ПК с экспрессией изучаемых антигенов использовали критерий Краскела–Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Данна. Для сравнения СИФ нормальных и опухолевых В-клеток и ПК применяли парный непараметрический критерий Уилкоксона.

Результаты

Количественная характеристика популяционного состава В-клеток, плазматических и лимфоплазмочитарных клеток у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема

У всех пациентов доля общей опухолевой популяции (В-клетки, ЛПК и ПК) от всех клеток образца варьировала от 0,28 до 70,87 % (медиана 9,42 %). У 100 % пациентов определены опухолевые В-клетки, у 88,3 % ($n = 53$) – опухолевые ПК, у 75 % ($n = 45$) – ЛПК. У 25,0 % ($n = 15$) пациентов опухолевая популяция представлена субпопуляциями опухолевых В-клеток и ПК; у 11,7 % ($n = 7$) – В-клеток и ЛПК; у 63,3 % ($n = 38$) – В-клеток, ПК и ЛПК (рис. 4).

Медиана количества опухолевых В-клеток составила 9,03 % (0,23–70,44 %), опухолевых ПК – 0,17 % (0–1,97 %), ЛПК – 0,14 % (0–3,22 %) от всех клеток. Таким образом, опухолевых В-клеток у пациентов было больше, чем опухолевых ПК ($p < 0,0001$) или ЛПК ($p < 0,0001$), в то время как процент опухолевых ПК и ЛПК был сопоставим ($p = 0,3425$).

Помимо опухолевых клеток, у 68 % ($n = 41$) пациентов в образцах костного мозга обнаружены нормальные В-клетки, у 75 % ($n = 45$) – нормальные ПК. У 67 % ($n = 40$) пациентов обнаружены В-клеточные предшественники.

Иммунофенотипическая характеристика опухолевых В-клеток, плазматических и лимфоплазмочитарных клеток

У 80 % ($n = 48$) пациентов опухолевые клетки были монотипичны по легкой цепи иммуноглобулинов κ , у 20 % ($n = 12$) – λ .

Для исследования иммунофенотипа опухолевых В-клеток, ПК и ЛПК определена доля клеток, экспрессирующих CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138 и IgM (рис. 5).

В-клетки, ЛПК и ПК отличались друг от друга по экспрессии антигенов CD19 (медиана количества положительных клеток, экспрессирующих антиген, – 100; 96,5 и 81,5 % соответственно) и CD22 (80,5; 46,0; 6,0 % соответственно). По экспрессии антигенов CD20 и CD45 ПК (27,0 и 99,5 % соответственно) отличались от ЛПК (100 % оба маркера) и от В-клеток (100 % оба маркера), различий между В-клетками и ЛПК не обнаружено. По экспрессии антигенов CD27, CD38, CD138 и IgM В-клетки (54,5; 8,0; 0,5; 95,5 % соответственно) отличались от ЛПК (98, 100, 100, 99 %

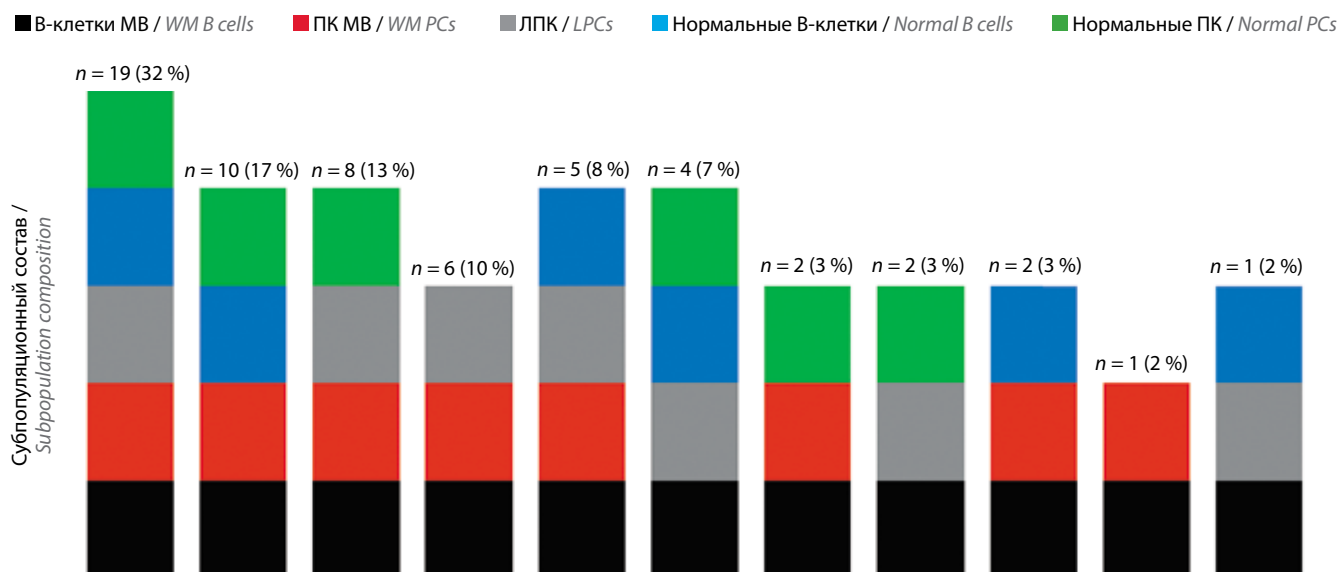


Рис. 4. Группы пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ) с различным качественным субпопуляционным составом В-клеток, плазматических (ПК) и лимфоплазмочитарных (ЛПК) клеток

Fig. 4. Groups of patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) with different qualitative subpopulation composition of B cells, plasma cells (PCs) and lymphoplasmacytic cells (LPC)

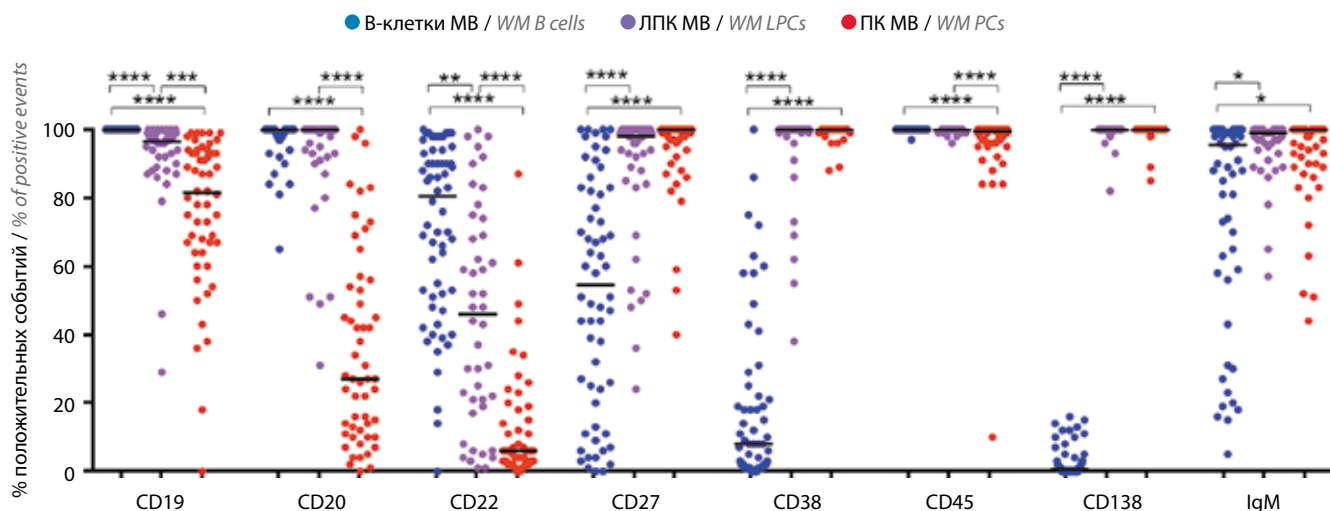


Рис. 5. Доли опухолевых В-клеток, плазматических (ПК) и лимфоплазматических (ЛПК) клеток, экспрессирующих антигены CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138 и иммуноглобулина М (IgM) у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ). Горизонтальной чертой обозначены медианы. Здесь и на рис. 6, 7: * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$

Fig. 5. Proportions of tumor B cells, plasma cells (PCs), and lymphoplasmacytic cells (LPCs) expressing CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, and immunoglobulin M (IgM) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM). The horizontal bar indicates the median. Here and in Fig. 6, 7: * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$

соответственно) и ПК (100 % все маркеры), однако различий между ПК и ЛПК по экспрессии этих антигенов не выявлено.

Отсутствие различий между ПК и ЛПК по экспрессии антигенов CD27, CD38, CD138 и IgM и одновременной экспрессии на ЛПК CD20 и CD22 и более яркой экспрессии CD45 свидетельствует о том, что ЛПК представляют собой переходную стадию дифференцировки от В-клеток к ПК.

Также проведено сравнение СИФ исследуемых антигенов на нормальных В-клетках и ПК с их опухолевыми аналогами. В-клетки МВ и нормальные В-клетки одновременно выявляли у 42 пациентов. Опухолевые В-клетки характеризовались более низкими значениями СИФ по маркерам CD19, CD20, CD22 и CD27 по сравнению с нормальными В-клетками. Наиболее выраженные различия в СИФ наблюдали по антигену CD22 (медианы СИФ на нормальных и В-опухолевых клетках составили 9822 и 3113 отн. ед. соответственно; $p < 0,0001$). СИФ CD38 и IgM была выше на опухолевых В-клетках, чем на нормальных (рис. 6).

Опухолевые и нормальные политипичные по легким цепям иммуноглобулинов ПК одновременно выявляли в костном мозге у 42 пациентов. Опухолевые ПК отличались от нормальных более высокой СИФ по антигенам CD20, CD45 и тяжелых цепей IgM, а также более низкими СИФ по экспрессии антигенов по CD38 и CD138 (рис. 7).

Таким образом, перечисленные особенности иммунофенотипа опухолевых В-клеток, ЛПК, ПК вместе с оценкой внутриклеточной экспрессии κ и λ помогают дифференцировать нормальные аналоги от aberrantных клеток.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику МПЦ открыло возможность для одновременного анализа множества разных популяций клеток [7]. Первые работы по иммунофенотипированию клеток МВ были проведены в 2003–2009 гг. на 4- и 6-цветных проточных цитометрах [2, 8, 9]. Уже тогда было показано, что опухолевый субстрат МВ иммунофенотипически неоднороден, и была выделена отдельная субпопуляция опухолевых ПК [2]. В работе 2025 г. иммунофенотипирование клеток костного мозга при МВ было проведено на 7-цветном проточном цитометре с окрашиванием исследуемого материала в 3 пробирках [10]. Мы впервые выполнили 10-цветный однопроводный анализ клеток костного мозга у пациентов с МВ. Такой подход позволяет снизить стоимость и увеличить точность анализа. Мы разделили всю опухолевую популяцию на 3 субпопуляции: В-клеточную, плазматическую, а также промежуточную лимфоплазматическую. Поскольку мы не обнаружили в литературе описания подробной стратегии гейтирования этих 3 субпопуляций, мы самостоятельно отработали методические алгоритмы выделения aberrantных популяций.

Опухолевые клетки на разных стадиях дифференцировки имеют общее клональное происхождение и, следовательно, секретируют одинаковые легкие цепи [11]. В нашей выборке секреция легкой цепи κ встречалась в 4 раза чаще, чем λ . Аналогичные данные получены и в других исследованиях [2, 9, 10].

В нашей работе опухолевые В-клетки выявлены у 100 % пациентов, в работе W.G. Morice и соавт. — в 96 % случаев МВ [8]. Опухолевые ПК выявлялись в нашей работе в 90 % случаев, в работе W.G. Morice

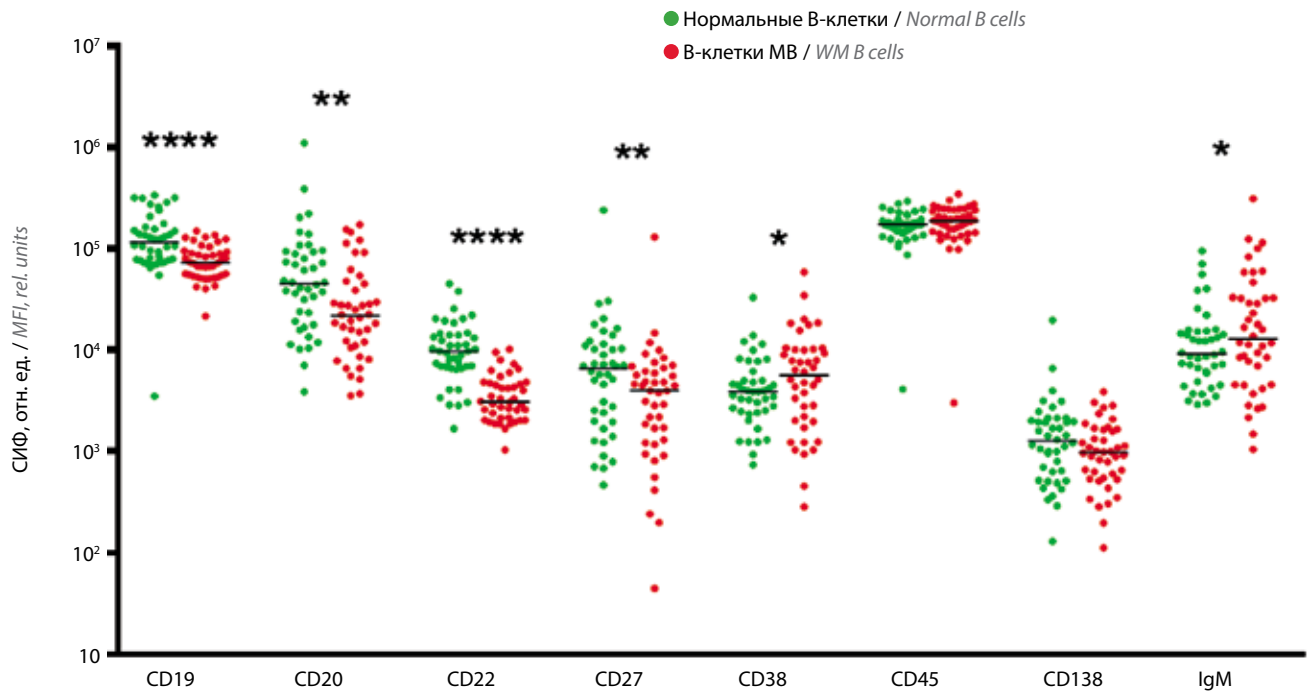


Рис. 6. Средняя интенсивность флуоресценции (СИФ), определенная с помощью антител против антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138 и иммуноглобулина М (IgM), экспрессирующихся на опухолевых В-клетках и нормальных политипичных по легким цепям иммуноглобулинов В-клетках у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ). Горизонтальной чертой обозначены медианы СИФ
Fig. 6. Mean fluorescence intensity (MFI) determined using antibodies against CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, and immunoglobulin M (IgM) antigens expressed on tumor B cells and normal B cells with polytypic immunoglobulins light chains in patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM). The horizontal bar indicates the median MFI

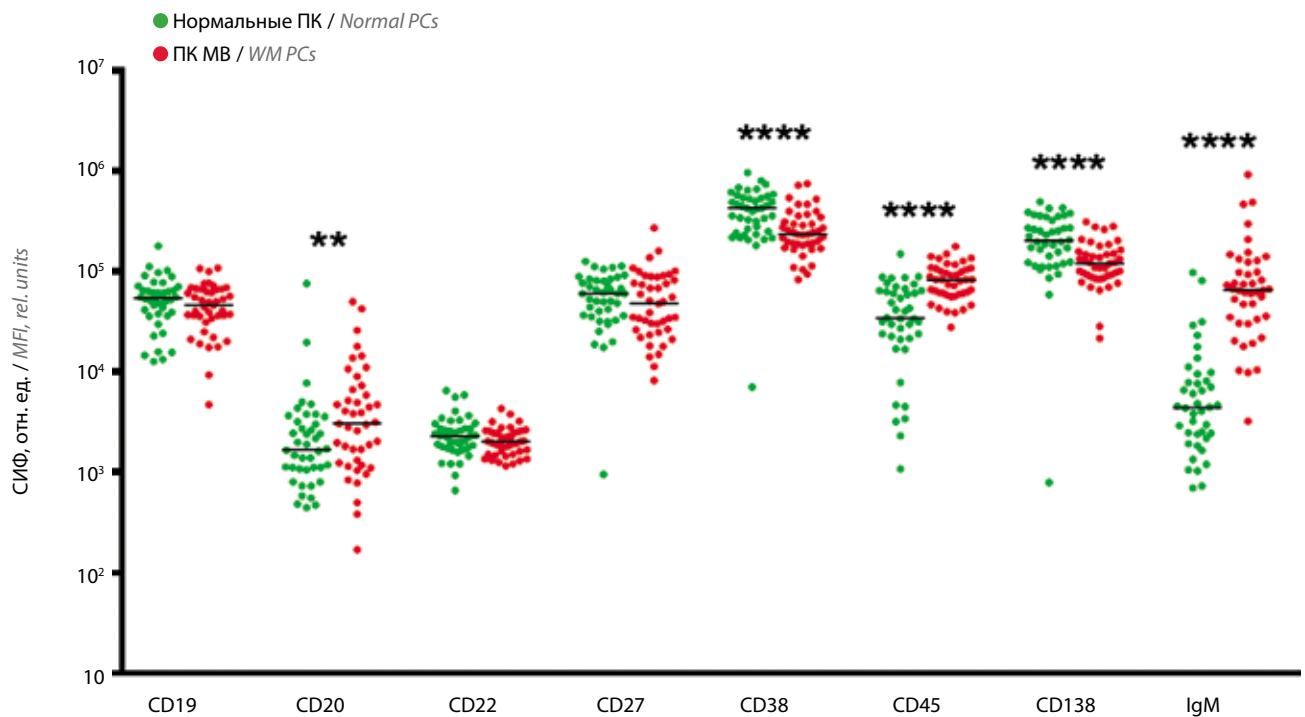


Рис. 7. Средняя интенсивность флуоресценции (СИФ), определенная с помощью антител против антигенов CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138 и иммуноглобулина М (IgM), экспрессирующихся на опухолевых и нормальных плазматических клетках (ПК) у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ). Горизонтальной чертой обозначены медианы СИФ
Fig. 7. Mean fluorescence intensity (MFI) determined using antibodies against CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45, CD138, and immunoglobulin M (IgM) expressed on tumor and normal plasma cells (PCs) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM). The horizontal bar indicates the median MFI

и соавт. — в 91 %. В работе J.F. San Miguel и соавт. у большинства пациентов (85 %) общее количество ПК находилось в пределах нормы [2]. Исходя из этих данных, можно сделать выводы, что монотипичные по легкой цепи иммуноглобулинов ПК при МВ составляют минорный компонент опухоли, при этом именно они преимущественно секретируют IgM и важны для мониторинга минимальной остаточной болезни в течение терапии [3, 4, 11, 12].

В ранних работах по иммунофенотипированию В-клеток МВ показано, что они экспрессируют такие маркеры, как CD19, CD20, CD22 и IgM [2, 9, 10]. В нашей работе обнаружено, что опухолевые В-клетки имеют более низкую экспрессию CD19, CD22, CD20 и CD27 по сравнению с нормальными В-клетками. В работе E. Sourdeau и соавт. показано снижение экспрессии на В-клетках МВ антигенов CD19, CD22 и CD27 и не обнаружено значимого различия в снижении экспрессии CD38 и CD20 между здоровыми В-клетками и опухолевыми, а экспрессия антигенов CD38 и CD27 на опухолевых В-клетках была гетерогенной [10]. По нашим данным, доля CD27⁺-В-клеток также широко варьировала (0–100 %).

У ряда пациентов из нашей выборки удалось выделить ЛПК. Основным отличием опухолевых ЛПК от ПК была их незрелость, о чем свидетельствовали более высокая экспрессия антигенов CD45, CD20, IgM и более низкая экспрессия антигенов CD38 и CD138. В ряде работ других авторов также отмечалась аберрантная экспрессия CD20 и CD22 на опухолевых ПК при МВ [2]. В клинической практике может стоять задача дифференцировать МВ от IgM-секретирующей множественной миеломы. В таких случаях МПЦ может стать необходимым инструментом диагностики. Так, при МВ, в отличие от множественной миеломы, будут выявляться монотипичные по легкой цепи иммуноглобулинов популяции В-клеток и ПК. Для ПК при МВ будет характерно наличие экспрессии антигенов CD19, CD27, CD45, в то время как при ММ эти антигены на мембране ПК чаще отсутствуют [13–15].

Определение опухолевых ПК может быть также полезным для дифференциации МВ и лимфомы из клеток маргинальной зоны, поскольку клональные ПК часто встречаются при МВ и редко — при лимфоме из клеток маргинальной зоны [16–18].

Согласно последним данным, доля опухолевых ПК при МВ коррелирует с количеством парапротеина IgM, а также может играть значимую роль в качестве прогностического биомаркера ответа на лечение [18].

Дифференциация между ПК и ЛПК может не применяться при рутинных исследованиях, так как ЛПК также экспрессируют антигены CD38 и CD138, их можно объединить с ПК в общий плазмочитарный компартмент. Однако выделение опухолевых популяций ПК и В-клеток при МВ — необходимый и целесообразный подход для дифференциальной диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни в течение терапии с учетом разной скорости редукции опухолевых ПК и опухолевых В-клеток. Так, в исследовании S.P. Treon и соавт., проведенном на 4-цветном проточном цитометре, установлено, что терапия ритуксимабом эффективно элиминирует опухолевые В-клетки, а опухолевые ПК сохраняются после терапии [19].

Заключение

Разработанный нами однопроводный метод 10-цветной проточной цитометрии позволил подтвердить гетерогенность опухолевого субстрата при МВ. На основании иммунофенотипических особенностей можно выделить опухолевые В-клетки, ЛПК и ПК, которые различаются между собой по степени дифференцировки и созревания. Представленное разделение на субпопуляции целесообразно для более точного описания иммунофенотипического профиля клеток МВ, если необходим мониторинг минимальной остаточной болезни. В диагностических целях такое разделение опухолевого клона избыточно, и достаточно определять отдельно опухолевую В-клеточную субпопуляцию и опухолевую субпопуляцию ПК, которая будет содержать в себе ЛПК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Owen R.G., Treon S., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2): 110–5. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082
- San Miguel J.F., Vidriales M.B., Ocio E. et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):187–95. DOI: 10.1053/sonc.2003.50074
- Barakat F.H., Medeiros L.J., Wei E.X. et al. Residual monotypic plasma cells in patients with Waldenström macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011;135(3):365–73. DOI: 10.1309/AJCP15YFULCZH2VH
- Gajendra S., Sachdev R., Jha B. et al. Persistent monotypic plasma cells with absence of neoplastic B cell component in a treated case of Waldenström macroglobulinemia: a sign of residual disease? 2014;8(11):FD12–3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9988.5196
- Гальцева И.В., Винникова А.Б., Грачев А.Е. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни методами многоцветной проточной цитометрии и аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на мутацию p.L265P гена *MYD88* у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. *Онкогематология* 2026;21(2):53–63. DOI: 10.17650/1818-8346-2026-21-2-53-63
- Galtseva I.V., Vinnikova A.B., Grachev A.E. et al. Minimal residual disease monitoring using multicolor flow cytometry and allele-specific

- polymerase chain reaction for the *MYD88* gene p.L265P mutation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2026;21(2):53–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2026-21-2-53-63
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma (version 3.2025). 2025. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf (accessed: February 11, 2025)
 7. Гальцева И.В., Цой Ю.А., Грачев А.Е. и др. Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(1):128–38. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
 8. Galtseva I.V., Tsoy Yu.A., Grachev A.E. et al. Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025;20(1):128–38. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
 9. Morice W.G., Chen D., Kurtin P.J. et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 2009;22(6):807–16. DOI: 10.1038/modpathol.2009.34
 10. Konoplev S., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E. et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124(3):414–20. DOI: 10.1309/3G1XDX0DVHBNVKB4
 11. Sourdeau E., Boccon-Gibod C., Corneau A. Phenotypic profile of Waldenström macroglobulinaemia B-cells: establishment of a diagnosis scoring system and clinico-biological correlations. *J Cell Mol Med* 2025;29(10):e70620. DOI: 10.1111/jcmm.70620
 12. Lim J.H., Wang J.Q., Webb F. et al. Plasma cells arise from differentiation of clonal lymphocytes and secrete IgM in Waldenström macroglobulinemia. *iScience* 2022;25(8):104856. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104856
 13. Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(2):104–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
 14. Loginova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025;20(2):104–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
 15. Galtseva I.V., Davydova Y.O., Kapranov N.M. et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: benefits of flow cytometry. *Int J Lab Hematol* 2018;40(1):12–20. DOI: 10.1111/ijlh.12757
 16. Гальцева И.В., Никифорова К.А., Давыдова Ю.О. и др. Множественная миелома: нюансы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2022;15(4):365–76. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-365-376
 17. Galtseva I.V., Nikiforova K.A., Davydova Y.O. et al. Multiple myeloma: nuances of minimal residual disease diagnosis and monitoring with the use of multicolor flow cytometry. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2022;15(4):365–76. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-365-376
 18. Толстых Е.Э., Тупицын Н.Н. Ключевые маркеры диагностики минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. *Российский биотерапевтический журнал* 2022;21(1):42–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49
 19. Tolstykh E.E., Tupitsyn N.N. Key markers for diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Biotherapy* 2022;21(1):42–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49
 20. García-Sanz R., Jiménez C., Puig N. et al. Origin of Waldenström's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29(2):136–47. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.024
 21. Amaador K., Vós J.M.I., Pals S.T. et al. Discriminating between Waldenström macroglobulinemia and marginal zone lymphoma using logistic LASSO regression. *Leuk Lymphoma* 2022;63(5):1070–9. DOI: 10.1080/10428194.2021.2018584
 22. Dogliotti I., Jiménez C., Varettoni M. et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia* 2023;37(2):388–95. DOI: 10.1038/s41375-022-01762-3
 23. Treon S.P., Kelliher A., Keele B. et al. Expression of serotherapy target antigens in Waldenström's macroglobulinemia: therapeutic applications and considerations. *Semin Oncol* 2003;30(2):248–52. DOI: 10.1053/sonc.2003.50047

Вклад авторов

И.В. Гальцева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Ю.А. Цой: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи;
Ю.О. Давыдова: обзор публикаций по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи;
А.Е. Грачев, А.Б. Винникова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования;
Н.М. Капранов, К.А. Никифорова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Galtseva: design development, review of publications on the article topic, article writing;
Yu.A. Tsoy: design development, review of publications on the article topic, data processing, article writing;
Yu.O. Davydova: review of publications on the article topic, data processing, article writing;
A.E. Grachev, A.B. Vinnikova, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova: design development;
N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>
А.Б. Винникова / A.B. Vinnikova: <https://orcid.org/0000-0003-2876-4566>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-127-145>



Генетический ландшафт пациентов при диагностике хронического миелолейкоза в хронической фазе – ассоциация с эффективностью таргетной терапии

О.Ю. Виноградова^{1,2}, А.Л. Неверова¹, А.Р. Векуа¹, Ю.Н. Кобзев¹, С.Г. Малахо¹, М.В. Черников¹, М.М. Панкрашкина¹, В.В. Птушкин^{1,2}

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;

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

Контакты: Анна Леонидовна Неверова anuyta6549@yandex.ru

Введение. Несмотря на успехи в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ), проблема резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) по-прежнему не решена. Широко обсуждается роль в формировании резистентности дополнительных мутаций (помимо *BCR::ABL1*) генов, которые могут влиять на развитие заболевания, его течение, прогрессирование, а также на эффективность таргетной терапии.

Цель исследования – определение спектра и частоты встречаемости генетических аномалий у больных ХМЛ в хронической фазе в дебюте заболевания, выявление генетических факторов неблагоприятного прогноза эффективности таргетной терапии АТФ-конкурирующими ИТК.

Материалы и методы. В исследование включили 61 пациента с ХМЛ, диагностированным в хронической фазе: 37 – с долгосрочным стабильным оптимальным ответом на терапию иматинибом в 1-й линии лечения – группа благоприятного течения ХМЛ (медиана возраста 61 (23–83) год, медиана длительности наблюдения 47 (27–78) мес) и 24 – с резистентностью к терапии 3 и более ИТК 1–3-го поколения (медиана возраста 53 (15–81) года, медиана длительности наблюдения 43 (13–90) мес). Всем пациентам проведено стандартное для ХМЛ обследование и исследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК с использованием кастомной панели из 123 генов.

Результаты. Дополнительные мутации в общей когорте больных выявлены в 59 % случаев в 24 генах: в группе с благоприятным течением ХМЛ – у 40 % больных, с резистентным – у 88 %. Мутации негативной клинической значимости определялись у 13 и 38 % пациентов; неопределенной значимости – у 3 и 21 %; доброкачественные – у 32 и 67 % соответственно. Наиболее часто встречались мутации генов *ASXL1* (в общей когорте больных в 10 % случаев, в группе с благоприятным течением ХМЛ – в 5 %, с резистентным течением – в 17 %) и *KMT2C* (13, 3 и 29 % соответственно). Со снижением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости достоверно коррелировали наличие дополнительных патогенных мутаций, количество таких мутаций (>1), наличие патогенных мутаций гена *ASXL1* или *KMT2C*. Все 5 пациентов, умершие от прогрессирования ХМЛ, имели резистентность к терапии 3 и более ИТК, а также дополнительные патогенные мутации: у 3 из них были по 2 патогенные мутации, одна из которых во всех 3 случаях – мутация гена *ASXL1*. Проведено сопоставление генетических, цитогенетических и клинических данных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют необходимость в перспективе включения исследования генетического ландшафта пациентов методом высокопроизводительного секвенирования при диагностике ХМЛ в оценку риска течения данного заболевания; это позволит прогнозировать эффективность таргетной терапии и выбрать ИТК для каждого случая. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования на больших когортах пациентов в целях определения безусловных прогностических маркеров.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническое миелопролиферативное новообразование, Ph-хромосома, *BCR-ABL*, *ASXL1*, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ, высокопроизводительное секвенирование, таргетное секвенирование, генетика, клиническая практика

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Неверова А.Л., Векуа А.Р. и др. Генетический ландшафт пациентов при диагностике хронического миелолейкоза в хронической фазе – ассоциация с эффективностью таргетной терапии. Онкогематология 2026;21(3):127–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-127-145>

Genetic landscape of patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia in the chronic phase: association with targeted therapy efficacy

O. Yu. Vinogradova^{1,2}, A. L. Neverova¹, A. R. Vekua¹, Yu. N. Kobzev¹, S. G. Malakho¹, M. V. Chernikov¹, M. M. Pankrashkina¹, V. V. Ptushkin^{1,2}

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

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

Contacts: Anna Leonidovna Neverova anyuta6549@yandex.ru

Background. Despite advances in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), the problem of resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) remains unresolved. The role of additional gene mutations (besides *BCR::ABL1*) in resistance development is widely discussed. These mutations may influence the development of the disease, its course, progression, and the effectiveness of targeted therapy.

Aim – to determine the spectrum and frequency of genetic abnormalities in patients with chronic phase CML at the onset of the disease and to identify genetic factors that predict the poor prognosis for the effectiveness of targeted therapy with ATP-competing TKIs.

Materials and methods. The study included 61 patients with CML diagnosed in chronic phase: 37 with a long-term stable optimal response to first-line imatinib therapy – favorable CML course (median age 61 (23–83) years, median follow-up 47 (27–78) months), and 24 with resistance to three or more 1st- to 3rd-generation TKIs (median age 53 (15–81) years, median follow-up 43 (13–90) months). All patients underwent standard examination and high-throughput DNA sequencing using a custom panel of 123 genes.

Results. Additional mutations in the overall cohort of patients were identified in 59 % of cases in 24 genes: in the group with a favorable CML course – in 40 % of patients, with a resistant course – in 88 %. Mutations of unfavorable significance were determined in 13 and 38 %, of uncertain significance – in 3 and 21 %, benign – in 32 and 67 %, respectively. The most common pathogenic mutations were *ASXL1* (10 % of cases in the overall cohort, 5 % in the group with favorable CML, and 17 % in those with resistant CML) and *KMT2C* (13, 3, and 29 % in the above cohorts, respectively). The presence of additional pathogenic mutations, the number of such mutations (>1), and the presence of pathogenic mutations in the *ASXL1* or *KMT2C* gene are statistically significantly correlated with a decrease in progression-free and overall survival. All five patients who died due to CML progression were resistant to therapy with three or more TKIs and harbored additional pathogenic mutations; three of them had two pathogenic gene mutations, one of which – in all three cases – was an *ASXL1* mutation. A comparison of genetic, cytogenetic and clinical data was carried out.

Conclusion. The obtained results demonstrate the need to incorporate next-generation sequencing of patients' genetic landscapes at diagnosis into the risk assessment of CML progression, the effectiveness of targeted therapy, and the selection of TKIs for each individual case. However, further studies in larger patient cohorts are currently needed to identify definitive prognostic markers.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative neoplasm, Ph chromosome, *BCR-ABL*, *ASXL1*, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor, next-generation sequencing, targeted sequencing, genetics, clinical practice

For citation: Vinogradova O.Yu., Neverova A.L., Vekua A.R. et al. Genetic landscape of patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia in the chronic phase: association with targeted therapy efficacy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):127–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-127-145>

Введение

Наиболее значительные успехи в терапии гемобластозов достигнуты при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). Это заболевание, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, относится к клональным опухолевым миелопролиферативным новообразованиям со злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток. Оно характеризуется усиленной пролиферацией гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов [1]. Для ХМЛ характерен высокоспецифичный маркер – транслокация t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный ген *BCR::ABL1*, филадельфийская

(Ph) хромосома [2]. Настоящие успехи в лечении этого гемобластоза связаны с разработкой и внедрением в практику лекарственных препаратов, обеспечивающих блокаду АТФ-связывающего кармана молекулы *BCR::ABL1*, в результате чего белок *BCR::ABL1* теряет тирозинкиназную активность, подавляется пролиферация опухолевых клеток [3].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в терапии этого заболевания благодаря широкому спектру препаратов, обладающих антитирозинкиназной активностью, ряд пациентов не достигают оптимального ответа на лечение или теряют достигнутый ответ [3]. Основной причиной этого является первичная и вторичная резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Решение проблемы резистентности

к проводимой терапии крайне актуально. Известны возможные механизмы ее развития, связанные с возникновением мутаций киназного домена *BCR::ABL1*, появлением дополнительных хромосомных аномалий (ДХА), низкой концентрацией ИТК в крови за счет индивидуальных изменений обмена у пациентов, нарушением приверженности к терапии [4–8]. Однако проблема до сих пор не решена, и активно проводится поиск других причин невосприимчивости к терапии ИТК.

Широко обсуждается роль дополнительных мутаций (помимо *BCR::ABL1*) генов, которые могут влиять на развитие заболевания, его течение, в том числе в условиях таргетной терапии, а также на прогрессирование ХМЛ [9–13]. У ряда больных ХМЛ дополнительные мутации обнаруживаются как в хронической фазе (ХФ) заболевания, так и при его прогрессировании в фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК), причем с прогрессированием ХМЛ число мутаций существенно увеличивается, расширяется их спектр. Генетический ландшафт при БК существенно отличается от такового в ХФ: доля пациентов с мутациями в генах, связанных с развитием опухоли, при БК в несколько раз выше. Наиболее частая дополнительная генетическая аномалия в ХФ — мутация гена *ASXL1*. При БК чаще всего встречаются мутации в киназном домене *ABL1*, а среди дополнительных аномалий — мутации *ASXL1*, *IKZF1*, *RUNX1* [9, 13, 14].

Благодаря современным возможностям использования методов высокопроизводительного секвенирования (NGS) (геномное, экзомное, таргетное, секвенирование единичных клеток) эти процессы можно изучать [15]. В последние годы появилось довольно много публикаций, в которых освещаются исследования на эту тему, выполненные с помощью разных методов секвенирования, с использованием панелей с различным числом генов. Данные этих публикаций свидетельствуют о том, что при ХФ ХМЛ частота встречаемости онкогенов варьирует от 16 до 50 % случаев, а наиболее распространенные мутации гена *ASXL1* встречаются у 7–20 % больных [11, 16–24].

В работе N. Shanmuganathan и соавт. также показано, что пациенты с дополнительными генетическими аномалиями, определенными при диагностике ХМЛ, имеют значимо меньший уровень достижения большого (БМО) и глубокого (MO^4 и $MO^{4.5}$) молекулярного ответа в процессе таргетной терапии, более низкие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), более значительное дальнейшее накопление мутаций в киназном домене *BCR::ABL1*. Кроме того, при наличии мутаций, связанных с развитием опухоли, эти показатели еще ниже, в то время как наличие Ph-ассоциированных перестроек при диагностике заболевания не имеет значения. Авторы предлагают сочетать данные NGS о генетических аномалиях с клинической оценкой риска долгосрочной выживаемости по шкале EUTOS (European Treatment and Outcome Study, Евро-

пейское исследование лечения и исходов) для определения прогноза течения ХМЛ в условиях таргетной терапии при верификации диагноза [21].

Также в публикациях продемонстрировано, что мутации гена *ASXL1*, выявленные в момент верификации диагноза, связаны с наихудшими исходами относительно снижения молекулярного ответа, ВБП, повышения частоты приобретения мутаций в киназном домене *BCR::ABL1*. В той же работе N. Shanmuganathan и соавт. показывают, что в большинстве случаев применяемый в 1-й линии лечения ИТК 1-го поколения иматиниб не преодолевает отрицательное воздействие, связанное с патогенными мутациями гена *ASXL1*, наблюдаемыми на момент установления диагноза. Результаты терапии таких больных STAMP-ингибитором асциминибом были еще хуже. При этом наилучшие показатели ответа и ВБП достигались при применении ИТК 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб). Авторы предполагают, что это может быть связано с тем, что риск возникновения мутаций *BCR::ABL1*, по-видимому, тесно связан с наличием мутаций *ASXL1*, имеющих уже при диагностике ХМЛ. При этом, как показано в работе, этот риск выше при применении асциминибом и значительно ниже при применении АТФ-конкурирующих ИТК 2-го поколения. Аналогичные результаты получены и в более ранней публикации A. Hochhaus и соавт., посвященной результатам исследования ASC4FIRST1. Среди включенных в протокол пациентов частота возникновения мутаций, обеспечивающих резистентность в процессе лечения, при применении асциминибом была вдвое выше, чем при лечении иматинибом и ИТК 2-го поколения [25].

Однако не всегда мутации гена *ASXL1*, обнаруженные у пациентов с ХМЛ при его диагностике, приводят к прогрессированию. N. Shanmuganathan и соавт. опубликовали описание клинических случаев, демонстрирующих возможность как достижения глубокого стабильного молекулярного ответа у больных с мутацией *ASXL1*, так и прогрессирования при наличии мутаций этого гена, но вследствие экспансии мутаций других генов [21].

При БК ХМЛ, помимо *ASXL1* и *IKZF1*, часто встречаются другие мутации, например *RUNX1*, как изолированная, так и в сочетании с мутациями других генов (например, делециями *IKZF1*, а также мутациями *PHF6* и *BCORL1*) [17, 26].

В современных публикациях представлены данные о том, что дополнительные соматические мутации, выявленные при диагностике ХМЛ, влияют также на результаты прерывания терапии ИТК у больных, достигших глубокого стабильного долгосрочного молекулярного ответа. У пациентов с наличием патогенных мутаций при верификации ХМЛ частота рецидивов оказалась в несколько раз выше [27].

Несмотря на то что проводятся работы по изучению генетического ландшафта пациентов с ХМЛ, в мире таких исследований немного и дальнейшее изучение

молекулярных механизмов этого заболевания по-прежнему актуально. Не сформирован консенсус относительно перечня мутаций, которые могли бы служить маркерами неэффективности той или иной терапии. Многие из того, что обсуждается, является только гипотезой; большая часть положений требует подтверждений в дальнейших исследованиях, многое остается совсем не изученным. Исследование данной области только началось.

Цель исследования — определение спектра и частоты встречаемости генетических аномалий у больных ХФ ХМЛ в дебюте заболевания, выявление генетических факторов неблагоприятного прогноза эффективности таргетной терапии АТФ-конкурирующими ИТК.

Материалы и методы

Представлены результаты промежуточного анализа данных одноцентрового проспективно-ретроспективного исследования, выполненного в Московском городском гематологическом центре Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина.

К июлю 2026 г. обработаны и представлены сведения относительно 61 пациента с Ph-позитивным ХМЛ, диагностированным в ХФ.

Верификацию диагноза и фазы ХМЛ проводили на основании Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХМЛ (2024), рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (2017) и критериев European LeukemiaNet (2025) [1, 28, 29].

Изучали спектр и частоту встречаемости дополнительных генетических аномалий; эффективность АТФ-конкурирующих ИТК 1-й и последующих линий терапии у пациентов с различным генетическим ландшафтом — частоту достижения стабильного молекулярно-генетического ответа различной степени, показатели общей выживаемости (ОВ), ВБП; влияние потенциальных генетических предикторов на эффективность терапии.

Характеристика пациентов

В исследование включали пациентов с ХМЛ, диагностированным в ХФ, получавших ИТК 1–3-го поколения, без других злокачественных новообразований и при наличии одного из следующих условий:

- долгосрочный стабильный оптимальный ответ на терапию ИТК 1-го поколения (иматиниб) в 1-й линии (клиническая группа с благоприятным течением ХМЛ);
- молекулярная резистентность к терапии 3 и более ИТК 1–3-го поколения, т. е. отсутствие стабильного БМО >0,1 % (клиническая группа с резистентным течением ХМЛ).

В 1-ю группу вошли 37 пациентов, во вторую — 24.

При отмене ИТК 1–3-го поколения у больных группы с резистентным течением ХМЛ и назначении им препаратов с иным механизмом воздействия

(STAMP-ингибиторы и др.) либо при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентов исключали из дальнейшего мониторинга данных в рамках проводимого исследования.

Подробная характеристика больных в общей когорте и клинических группах представлена в табл. 1.

В общей группе было 26 (43 %) мужчин и 35 (57 %) женщин в возрасте при диагностике ХМЛ 15–83 года (медиана 59 лет). Гендерное соотношение в клинической группе с резистентным течением ХМЛ составило 46/54 %, в группе с благоприятным течением — 41/59 %. Медиана возраста при диагностике ХМЛ в данных когортах составила 53 (15–81) и 61 (23–83) год соответственно.

Длительность заболевания от диагностики ХМЛ в общей, резистентной и благоприятной клинических группах составила 45 (13–90), 43 (13–90) и 47 (27–78) мес соответственно.

Каждый пациент клинической группы с резистентным течением ХМЛ последовательно получал 3 и более АТФ-конкурирующих ИТК (в том числе 3 пациента — ИТК 3-го поколения: 2 — понатиниб, 1 — понатиниб и воматиниб), а в группе с благоприятным течением заболевания — только ИТК 1-го поколения иматиниб.

У одного из пациентов группы с резистентным течением ХМЛ имела место первичная гематологическая резистентность к терапии АТФ-конкурирующими ИТК. У большей части больных данной группы была первичная цитогенетическая и молекулярная резистентность. Однако у 33 % пациентов в период наблюдения фиксировали непродолжительный полный цитогенетический ответ, в 42 % случаев — БМО, которые были потеряны, — наблюдали вторичную цитогенетическую и молекулярную резистентность.

Прогрессирование заболевания диагностировано у 6 пациентов (10 % общей когорты), причем оно произошло только среди пациентов группы с резистентным течением ХМЛ (в 25 % случаев). В 2 случаях отмечено прогрессирование до ФА, в 4 — до БК.

Всего в общей когорте умерли 13 (21 %) пациентов: 11 (46 %) — в группе с резистентным течением ХМЛ и 2 (5 %) — в группе с благоприятным течением. Только в 5 случаях (8 % общей когорты) пациенты умерли из-за прогрессирования ХМЛ — все они состояли в группе с резистентным течением заболевания (21 % больных данной группы). Смерть остальных пациентов связана с другими заболеваниями.

Методы исследования

Всем пациентам проводили следующие исследования:

- клинико-гематологическое обследование;
- стандартное цитогенетическое исследование (G-banding), в ряде случаев — методом флуоресцентной гибридизации *in situ*;
- качественную и количественную полимеразную цепную реакцию на наличие транскрипта *BCR::ABL1*;

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Резистентное течение ХМЛ (n = 24) Resistant CML (n = 24)	Благоприятное течение ХМЛ (n = 37) Favorable CML (n = 37)	Всего (n = 61) Total (n = 61)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	11 (46) 13 (54)	15 (41) 22 (59)	26 (43) 35 (57)
Медиана возраста при верификации диагноза ХМЛ (интервал), лет Median age at verification of CML diagnosis (range), years	53 (15–81)	61 (23–83)	59 (15–83)
Медиана возраста на дату последнего визита в рамках протокола (интервал), лет Median age at the last visit date within the protocol (range), years	57 (18–83)	64 (29–88)	60 (18–88)
Хроническая фаза заболевания при верификации диагноза, n (%) Chronic phase at verification of CML diagnosis, n (%)	24 (100)	37 (100)	61 (100)
Медиана длительности заболевания от диагностики до даты последнего визита в рамках протокола (интервал), мес Median disease duration from diagnosis to the last visit date within the protocol (range), months	43 (13–90)	47 (27–78)	45 (13–90)
Число проведенных линий терапии ИТК, n (%): Number of TKI therapy lines administered, n (%): 1 ≥3	— 24 (100)	37 (100) —	37 (61) 24 (39)
Проводившаяся терапия, n (%): Therapy administered, n (%): иматиниб imatinib нилотиниб nilotinib дазатиниб dasatinib бозутиниб bosutinib вамотиниб vamoritinib понатиниб ponatinib	23 (96) 17 (71) 24 (100) 23 (96) 1 (4) 3 (12)	37 (100) — — — — —	60 (98) 17 (28) 24 (39) 23 (38) 1 (2) 3 (5)
Число больных с отсутствием даже однократно зарегистрированного ответа на всем этапе терапии ИТК 1–3-го поколения, n (%): The number of patients with the absence of even a single registered response to therapy with 1 st –3 rd generation TKIs, n (%): полный гематологический ответ complete hematological response полный цитогенетический ответ complete cytogenetic response большой молекулярный ответ major molecular response	1 (4) 13 (54) 16 (67)	— — —	1 (2) 13 (21) 16 (26)
Прогрессирование при терапии ИТК, n (%): Progression during TKI therapy, n (%): всего total фаза акселерации acceleration phase бластный криз blast crisis	6 (25) 2 (8) 4 (17)	— — —	6 (10) 2 (3) 4 (6)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Резистентное течение ХМЛ (n = 24) Resistant CML (n = 24)	Благоприятное течение ХМЛ (n = 37) Favorable CML (n = 37)	Всего (n = 61) Total (n = 61)
Число умерших пациентов, n (%) The number of patients died, n (%)	11 (46)	2 (5)	13 (21)
Причины смерти, n (%): Causes of death, n (%):			
прогрессирование ХМЛ CML progression	5 (21)	—	5 (8)
другое заболевание other disease	6 (25)	2 (5)	8 (13)
причины, не связанные со здоровьем non-health related causes	—	—	—

Примечание. ХМЛ — хронический миелолейкоз; ИТК — ингибитор тирозинкиназ.

Note. CML — chronic myeloid leukemia; TKI — tyrosine kinase inhibitor.

- молекулярно-генетическое исследование методом NGS периферической крови/костного мозга (ДНК из биологического материала, полученного при диагностике заболевания перед началом таргетной терапии, аккумулировали в биобанке до получения возможности исследования, так как в период верификации диагноза технической возможности проведения NGS не было);
- другие исследования в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ или в случае наличия показаний.

Для NGS выделяли ДНК из биологического материала набором реагентов К-СОРБ (НПК «Синтол», Россия) по инструкции производителя. Чистоту ДНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США), при этом для всех образцов соотношение OD260/280 составило >1,8. Концентрацию ДНК определяли флуориметрическим количественным методом с использованием флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с набором для анализа QuDye HS (Lumiprobe, Россия).

NGS проводили с использованием кастомной панели из 123 генов, разработанной в ММНҚЦ им. С.П. Боткина и изготовленной компанией ООО «Парсек Лаб» (Россия). Исследовали гены *ABL1*, *AIF*, *ALK*, *ASXL1*, *ATM*, *ARF*, *BAALC*, *BCL2*, *BCOR*, *BIRC3*, *BRAF*, *BTB*, *CALR*, *CARD11*, *CASPI*, *CBL*, *CCND1*, *CCND3*, *CD79A*, *CD79B*, *CDKN2A*, *CEBPA*, *CHD2*, *CRBN*, *CREBBP*, *CSF3R*, *CSMD3*, *CUX1*, *CXCR4*, *DDX3X*, *DDX41*, *DIABLO*, *DNMT3A*, *EGR2*, *EIF2A*, *EIF2B1*, *ENDOG*, *EP300*, *ERBB4*, *ETV6*, *EZH2*, *FAT1*, *FBXW2*, *FBXW7*, *FLT3*, *FUBP1*, *GATA2*, *GLCC11*, *GNAS*, *H1-4*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *IGLL5*, *IKZF1*, *IKZF3*, *IRF4*, *JAK1*, *JAK2*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A*, *KMT2C*, *KMT2D*, *KRAS*, *LMNA*, *LRP1B*, *MAOA*, *MAP2K1*, *MAPK1*, *MED12*, *MGA*, *MLLT6*, *MPL*, *MUC2*, *MYC*, *MYD88*, *NF1*, *NFE2*, *NFKB2*, *NFKB1E*, *NGF*, *NLRP3*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *PCLO*,

PDGFRB, *PHF6*, *PIK3CA*, *PLCG2*, *PLEKHG5*, *POT1*, *PPM1D*, *PRPF8*, *PSMB2*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPN6PUM1*, *RAD21*, *RB1*, *RPS15*, *RUNX1*, *SAMHD1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SH2B3*, *SMC1A*, *SMC3*, *SPEN*, *SRSF2*, *STAG2*, *STAT3*, *STAT6*, *TET2*, *TP53*, *TRIM27*, *TRX*, *U2AF1*, *WT1*, *XPO1*, *ZMYM3*, *ZRSR2*. Согласно данным литературы на момент создания панели, мутации в 69 генах имели различной степени доказанности негативную клиническую значимость для миелоидных новообразований.

Пробоподготовку к NGS проводили с использованием набора Prep&Seq U-target DNA (ООО «Парсек Лаб», Россия) с индексированием по инструкции производителя. Секвенирование проводили на приборах MiSeqDx (Illumina Inc., США) и Fasta Seq (GeneMind, КНР) с набором MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina Inc., США) и FCX PE300 (GeneMind, КНР).

Для анализа полученных данных использовали программное обеспечение Parseq. При анализе результатов учитывали только соматические мутации с частотой в популяции не более 5 % по gnomAD. Генные варианты отобраны и отфильтрованы с использованием различных баз данных, включая COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) и классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями AMP (Association for Molecular Pathology, Ассоциация молекулярной патологии), ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии), CAP (College of American Pathologists, Коллегия американских патологов), ClinGen (Clinical Genome Resource, ресурс клинического генома), CGC (Cancer Genomics Consortium, консорциум по геномике рака), VICC (Variant Interpretation for Cancer Consortium, консорциум по интерпретации вариантов генома при раке) по интерпретации и отчетности соматических вариантов [30, 31].

Статистическая обработка данных

Анализ результатов исследования проведен в июне 2026 г. Сбор данных и их статистическая обработка проведены в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Для оценки характеристик исследуемых групп, длительности терапии использованы методы описательной статистики (медиана, минимум, максимум, интервал). Для сравнения показателей применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни больных рассчитывали от даты диагностики ХМЛ до смерти по любой причине или, если пациент жив, даты последнего визита в рамках исследования. ВБП оценивали по сроку жизни пациентов от даты диагностики ХМЛ до прогрессирования в ФА или БК). Кривые выживаемости построены методом Каплана–Майера. Проверку достоверности (p) различий проводили методом $\log$ -rank-теста с расчетом χ^2 -критерия Пирсона. Показатели $p < 0,05$ считали достоверными.

Результаты

Цитогенетическое исследование костного мозга

При диагностике заболевания у всех пациентов ($n = 61$) выявлена Ph-хромосома (методом стандартной цитогенетики или флуоресцентной гибридизации *in situ* в 7 случаях отсутствия делящихся клеток). У 1 пациента (2 % общей когорты) в Ph-позитивных клетках обнаружили делецию 13q, которая сохранялась весь период наблюдения. Еще у одного больного определили вариантную транслокацию t(1;9;22). Оба эти пациента относились к группе резистентного течения ХМЛ. Других ДХА изначально, до начала терапии, не выявлено как в этой группе пациентов, так и у всех больных с благоприятным течением заболевания (табл. 2, 3).

В дальнейшем при мониторинге таргетной терапии у 6 пациентов обнаружены другие хромосомные аномалии: в Ph-позитивных клетках — трисомия хромосомы 8 у пациента с вариантной транслокацией, еще у одного больного — дополнительная Ph-хромосома. Кроме того,

в Ph-негативных клетках у 3 пациентов выявлена трисомия хромосомы 8, еще у 1 пациента — трисомия хромосомы 6. Все находки были среди больных группы с резистентным к ИТК течением ХМЛ. В группе пациентов с благоприятным течением ХМЛ цитогенетических аномалий за весь период наблюдения не обнаружено.

Таким образом, в общей когорте больных в Ph-позитивных клетках при диагностике заболевания определены делеция 13q (2 % всей когорты пациентов и 5 % группы резистентного течения ХМЛ) и вариантная транслокация (2 и 5 % соответственно); помимо этого, при дальнейшем контроле эффективности лечения выявлены трисомия хромосомы 8 у 1 пациента (2 и 4 % соответственно) и дополнительная Ph-хромосома у 1 больного (2 и 4 % соответственно), а также в Ph-негативных клетках — трисомия хромосомы 8 в 3 случаях (5 и 12 % соответственно) и трисомия хромосомы 6 — в 1 случае (2 и 5 % соответственно).

Молекулярно-генетическое исследование костного мозга

Полимеразная цепная реакция

Всем пациентам при верификации диагноза проведено исследование периферической крови методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции, во всех случаях определен слитный ген *BCR::ABL*.

Высокопроизводительное секвенирование

Также на биологическом материале (периферическая кровь/костный мозг), полученном при диагностике ХМЛ всех больных, проведено таргетное NGS.

Мутационный статус пациентов при диагностике ХМЛ продемонстрирован на рис. 1. Показано выявленное число дополнительных мутаций различной клинической значимости (негативной, неопределенной и доброкачественной) в каждом гене для каждого больного в группах пациентов с резистентным и благоприятным течением ХМЛ. При исследовании учитывали

Таблица 2. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) в Ph-позитивных клетках, выявленные у пациентов при диагностике хронического миелолейкоза (ХМЛ), n (%)

Table 2. Additional chromosomal abnormalities (ACA) in Ph-positive cells detected in patients at diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML), n (%)

Показатель Parameter	Резистентное течение ХМЛ ($n = 24$) Resistant CML ($n = 24$)	Благоприятное течение ХМЛ ($n = 37$) Favorable CML ($n = 37$)
Нет митозов No mitoses	4 (17)	3 (8)
Есть митозы Presence of mitoses	20 (83)	34 (92)
Без ДХА Without ACA	19 (95)	34 (100)
С ДХА With ACA	1 (4) — del(13q), 1 (4) — вариантная транслокация 1 (4) — del(13q), 1 (4) — variant translocation	—

Таблица 3. Дополнительные хромосомные аномалии (ДХА), выявленные у пациентов с резистентным течением хронического миелолейкоза (ХМЛ), n (%)

Table 3. Additional chromosomal abnormalities (ACA) identified in patients with resistant chronic myeloid leukemia (CML), n (%)

№ пациента Patient number	Диагностика ХМЛ At CML diagnosis	Мониторинг терапии Therapy monitoring
1	Делеция 13q в Ph ⁺ -клетках Deletion 13q in Ph ⁺ cells	Делеция 13q в Ph ⁺ -клетках Deletion 13q in Ph ⁺ cells
2	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34;q11.2) Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2)	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34;q11.2); трисомия 8 в Ph ⁺ -клетках Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2); trisomy 8 in Ph ⁺ cells
3	—	Дополнительная Ph в Ph ⁺ -клетках Additional Ph in Ph ⁺ cells
4	—	Трисомия 8 в Ph ⁺ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁺ cells
5	—	Трисомия 8 в Ph ⁺ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁺ cells
6	—	Трисомия 8 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 8 in Ph-negative cells
7	—	Трисомия 6 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 6 in Ph ⁻ cells

- Мутации с негативной клинической значимостью / Pathogenic mutations
■ Мутации с неопределенной клинической значимостью / Mutations of uncertain clinical significance
■ Доброкачественные мутации / Benign mutations

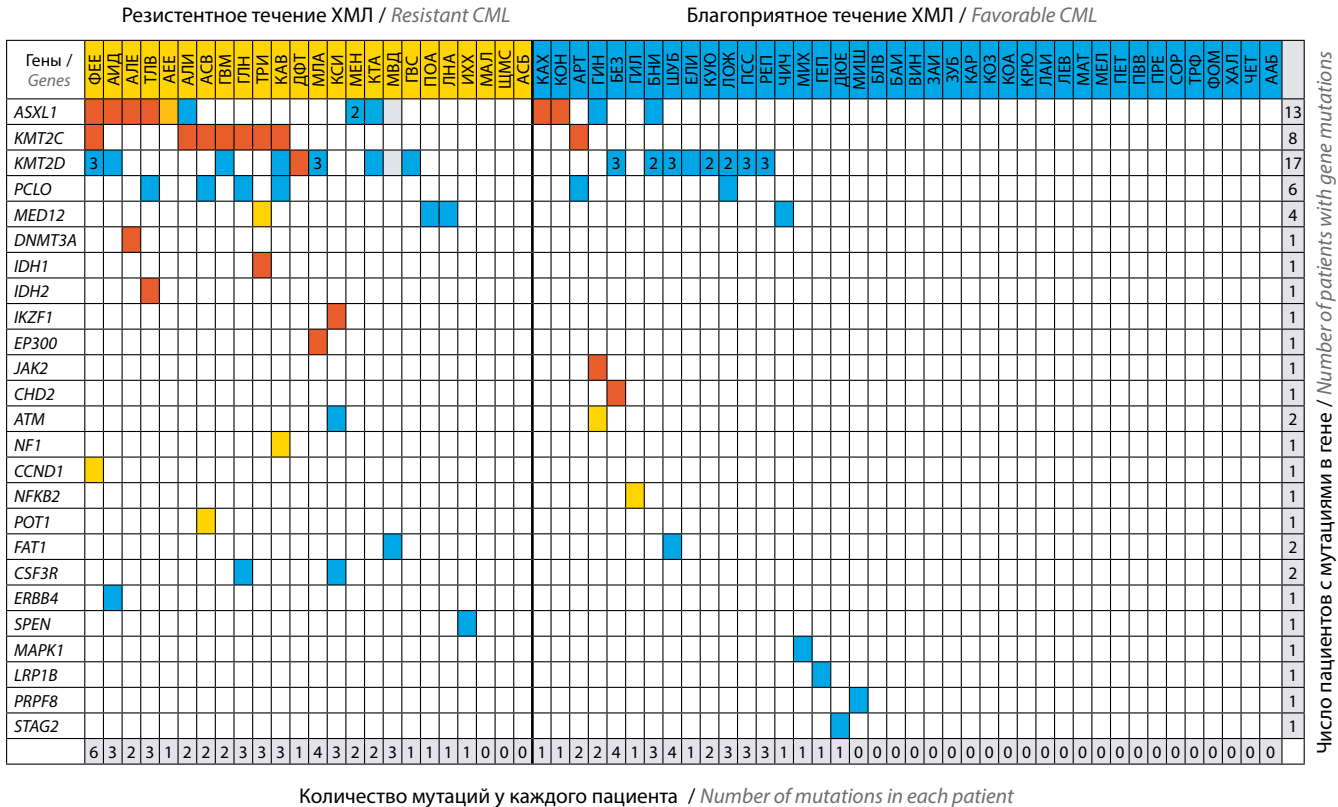


Рис. 1. Мутационный статус пациентов при диагностике хронического миелолейкоза (ХМЛ) (n = 61) в группах с резистентным (n = 24) и благоприятным (n = 37) течением заболевания

Fig. 1. Mutation status of patients at chronic myeloid leukemia (CML) diagnosis (n = 61) in groups with resistant (n = 24) and favorable (n = 37) disease course

только соматические мутации, имеющие частоту встречаемости не более 5 % по gnomAD.

У подавляющего числа пациентов с резистентным течением ХМЛ обнаружены дополнительные мутации генов, более чем у половины — мутации негативной клинической значимости. У большинства больных в группе благоприятного течения ХМЛ мутации не выявлены, а среди пациентов, у которых их обнаружили, только в 5 случаях мутации имели негативную клиническую значимость.

Значимые соматические мутации (миссенс, делеции, инсерции, дупликации со сдвигом рамки считывания и без него, нонсенс) выявлены в 24 генах используемой панели, среди них мутации с негативной клинической значимостью — в 10 генах, с неопределенной — в 5, доброкачественные — в 12 (рис. 2).

Разнообразие выявленных вариантов мутаций оказалось не так велико, они в основном повторялись (рис. 3). Например, в гене *ASXL1* выявлено 2 типа патогенных мутаций: сдвиг рамки считывания за счет дупликации ($n = 5$) и за счет делеции ($n = 1$).

Дополнительные генетические аномалии в общей когорте пациентов найдены в 36 (59 %) случаях. Из них доброкачественные аномалии имели 18 (29 %) больных, неопределенной клинической значимости — 7 (11 %), негативной — 14 (23 %).

В группе больных с резистентным течением ХМЛ количество дополнительных генетических аномалий оказалось в 2 раза больше по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением заболевания — 88 и 40 % соответственно (табл. 4). Доброкачественные мутации генов в этих группах определялись у 67 и 32 % больных,

неопределенной клинической значимости — у 21 и 3 %, негативной — у 38 и 13 % соответственно. Таким образом, в группе больных с резистентным течением заболевания в несколько раз чаще наблюдались мутации как негативной клинической значимости (в 3 раза), так и неопределенной (в 7 раз) и доброкачественные (в 2 раза).

Среди патогенных (негативной клинической значимости) наиболее часто встречались мутации генов *ASXL1* (в общей когорте больных в 10 % случаев, в группе с благоприятным течением ХМЛ — в 5 %, с резистентным течением — в 17 %) и *KMT2C* (13, 3 и 29 % случаев соответственно). Также в группе с резистентным течением ХМЛ определяли патогенные мутации *KMT2D*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *IKZF1*, *EP300*, а в группе благоприятного течения — *JAK2*, *CHD2* (по 1 пациенту).

У 24 (39 %) больных общей когорты выявлены одновременно несколько мутаций генов (2–6), причем процент таких пациентов почти в 3 раза выше в группе с резистентным течением ХМЛ (62 %) по сравнению со 2-й группой (24 %).

Показатели ВБП и ОВ в группах пациентов с резистентным к ИТК и благоприятным течением ХМЛ, ожидаемо различались с высокой степенью достоверности ($p = 0,0004$ и $p = 0,0011$ соответственно). В группе с резистентным течением ХМЛ медиана ВБП и ОВ составила 50 и 54 мес соответственно; во 2-й группе в обоих случаях медиана не достигнута (рис. 4).

Проведен поиск взаимосвязи генетического ландшафта пациентов и показателей ВБП и ОВ.

Исследовали факторы, предположительно ассоциирующиеся с уровнем ВБП и ОВ: наличие или отсутствие

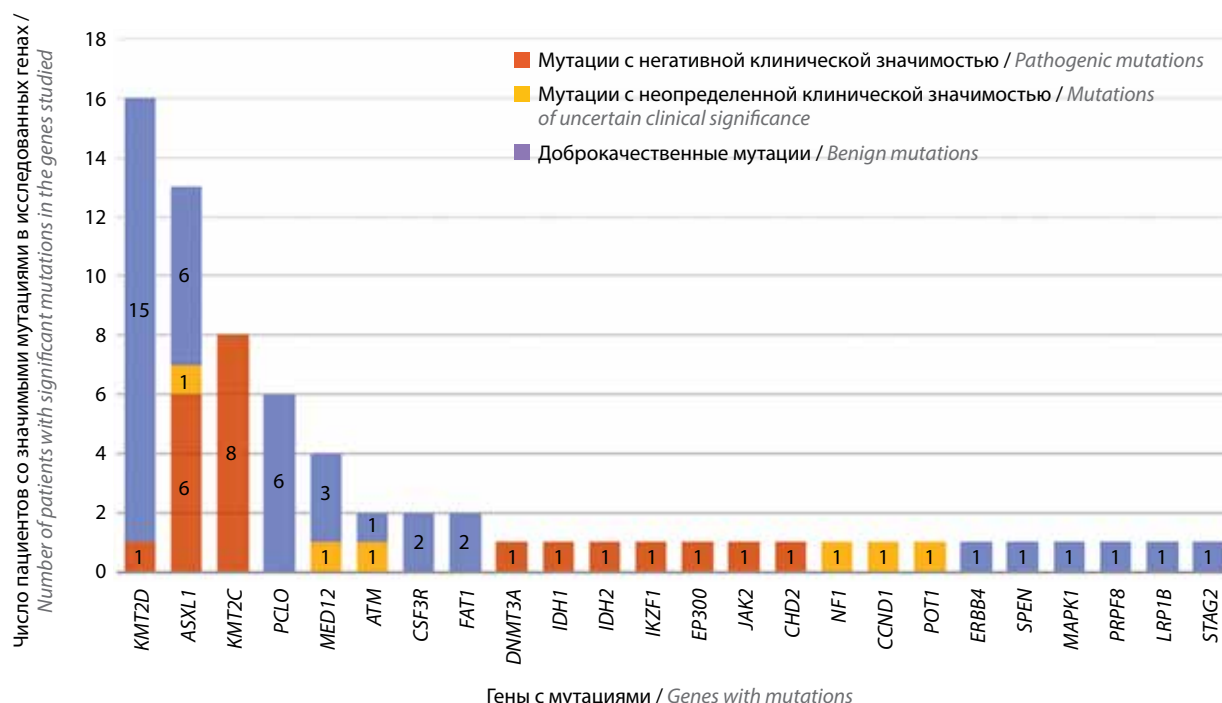


Рис. 2. Частота и клиническая значимость выявленных мутаций
Fig. 2. Frequency and clinical significance of identified mutations

Таблица 4. Частота встречаемости дополнительных генетических аномалий при диагностике в группах пациентов с резистентным и благоприятным течением хронического миелолейкоза (ХМЛ), *n* (%)**Table 4.** Frequency of additional genetic abnormalities at diagnosis in patients with resistant and favorable chronic myeloid leukemia (CML) course, *n* (%)

Показатель Parameter	Резистентное течение ХМЛ (<i>n</i> = 24) Resistant CML (<i>n</i> = 24)	Благоприятное течение ХМЛ (<i>n</i> = 37) Favorable CML (<i>n</i> = 37)	Всего (<i>n</i> = 61) Total (<i>n</i> = 61)
Пациенты с дополнительными генетическими аномалиями, <i>n</i> (%) Patients with additional genetic abnormalities, <i>n</i> (%)	21 (88)*	15 (40)*	36 (59)*
Пациенты с доброкачественными мутациями, <i>n</i> (%) Patients with benign mutations, <i>n</i> (%)	16 (67)	12 (32)	18 (29)
Пациенты с мутациями неопределенной клинической значимости, <i>n</i> (%) Patients with mutations of uncertain clinical significance, <i>n</i> (%)	5 (21)	1 (3)	7 (11)
Пациенты с мутациями негативной клинической значимости, <i>n</i> (%) Patients with pathogenic mutations, <i>n</i> (%)	9 (38)	5 (13)	14 (23)
Пациенты с мутациями негативной клинической значимости в конкретных генах, <i>n</i> (%): Patients with pathogenic mutations in certain genes, <i>n</i> (%):			
ASXL1	4 (17)	2 (5)	6 (10)
KMT2C	7 (29)	1 (3)	8 (13)
KMT2D	1 (4)	0	1 (2)
DNMT3A	1 (4)	0	1 (2)
IDH1	1 (4)	0	1 (2)
IDH2	1 (4)	0	1 (2)
IKZF1	1 (4)	0	1 (2)
EP300	1 (4)	0	1 (2)
JAK2	0	1 (3)	1 (2)
CHD2	0	1 (3)	1 (2)
2 патогенные мутации, <i>n</i> (%) 2 pathogenic mutations, <i>n</i> (%)	4 (16)	0	4 (6)
2 дополнительные мутации генов и более, <i>n</i> (%): 2 or more additional gene mutations, <i>n</i> (%):	15 (62)	9 (24)	24 (39)
из них 3 и более, % of which 3 or more, %	9 (37)	6 (16)	15 (24)
из них 4 и более, % of which 4 or more, %	2 (8)	1 (3)	3 (5)

*У 25 пациентов дополнительные генетические аномалии не обнаружены (у 4 — с резистентным, у 21 — с благоприятным течением ХМЛ).

*In 25 patients, no additional genetic abnormalities were detected (4 with resistant and 21 with favorable CML course).

дополнительных генетических аномалий; в случае их обнаружения — наличие или отсутствие мутаций негативной, неопределенной клинической значимости или доброкачественных; число обнаруженных дополнительных мутаций; число патогенных мутаций; различные их сочетания; мутации конкретных генов.

При анализе показателей ВБП и ОВ в когортах больных без дополнительных мутаций, с мутациями независимо от типа, с мутациями негативной клинической значимости и только доброкачественными мутациями выявлены различия. Наиболее низкие показатели ВБП и ОВ были в группе с мутациями негативной клинической значимости, их различия с показателями в группе больных, не имеющих мутаций, были достоверными ($p = 0,0017$ и $p = 0,0023$ соответственно).

Медиана данных показателей в группе с мутациями негативной клинической значимости составила 52 и 53 % соответственно, в остальных группах она не достигнута (рис. 5).

При сравнении ВБП и ОВ пациентов с одной или несколькими дополнительными мутациями различной значимости достоверных различий не получено, хотя отмечена тенденция к более низким показателям в группе больных с несколькими мутациями.

В то же время при сравнении ВБП и ОВ в группах больных с одной или несколькими дополнительными мутациями негативной клинической значимости получены достоверные различия ($p = 0,019$ и $p = 0,021$ соответственно): у пациентов с несколькими патогенными мутациями показатели были значительно хуже.

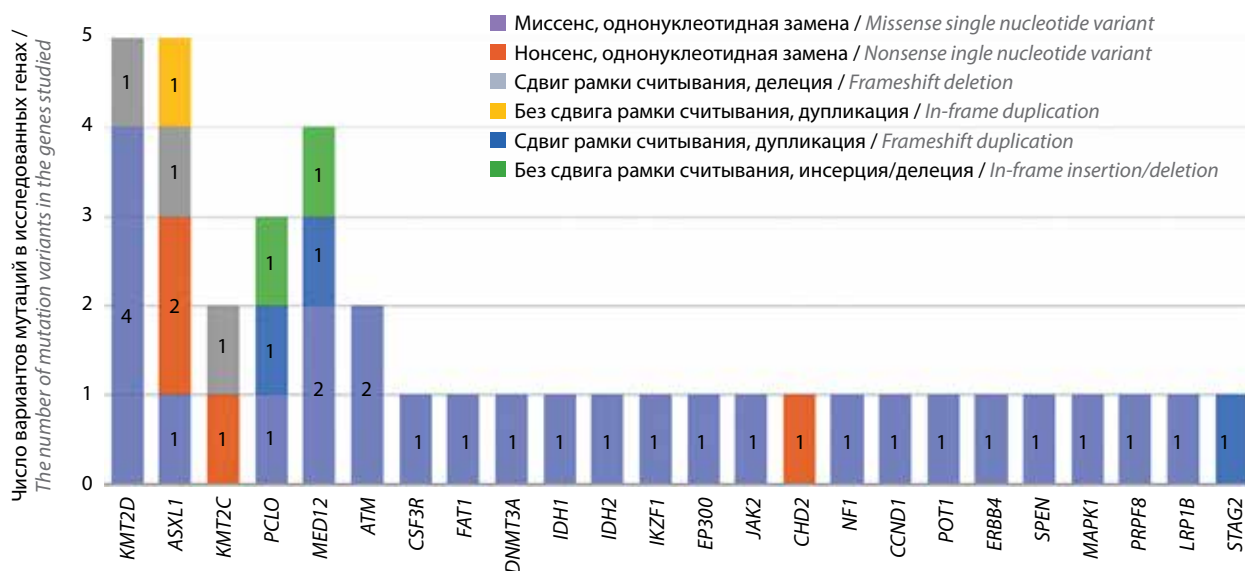


Рис. 3. Разнообразие выявленных вариантов мутаций
Fig. 3. Diversity of identified mutation variants

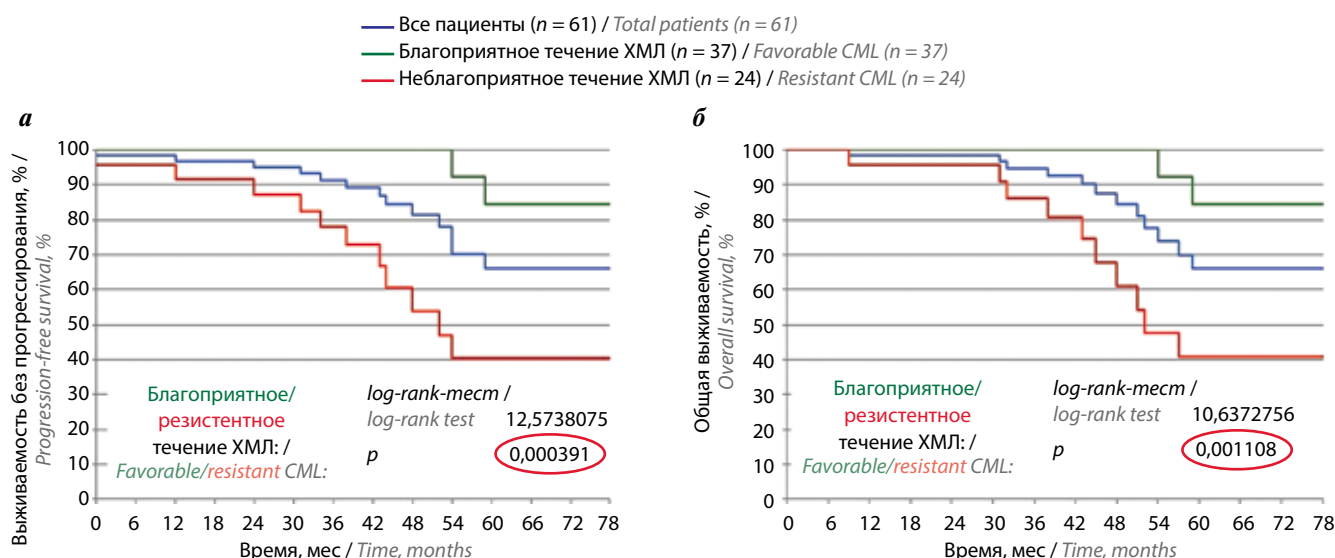


Рис. 4. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в группах пациентов с резистентным и благоприятным течением хронического миелолейкоза (ХМЛ) при терапии АТФ-конкурирующими ингибиторами тирозинкиназ
Fig. 4. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in groups of patients with resistant and favorable chronic myeloid leukemia (CML) treated with ATP-competing tyrosine kinase inhibitors

Медиана ВБП в этих группах составила 54 и 12 мес, ОВ — 56 и 32 мес соответственно (рис. 6).

С учетом того, что наиболее встречаемыми дополнительными мутациями в настоящей работе были мутации генов *ASXL1* и *KMT2C*, изучали клиническую значимость именно этих генов.

В группах с наличием и отсутствием мутаций *ASXL1* негативной клинической значимости выявлены достоверные различия в ВБП и ОВ ($p = 0,0016$ и $p = 0,0006$ соответственно): медиана этих показателей в группе с *ASXL* составила 44 и 46 мес соответственно, в другой группе в обоих случаях не достигнута (рис. 7).

При этом у пациентов, имеющих не только патогенные мутации *ASXL1*, но и другие дополнительные мутации негативной клинической значимости, показатели выживаемости имели тенденцию к еще большему снижению. Однако из-за малочисленности больных в этих группах корректный анализ провести было невозможно.

Между группами с наличием и отсутствием мутаций негативной клинической значимости гена *KMT2C* также отмечены достоверные различия в ВБП и ОВ ($p = 0,0005$ и $p = 0,0002$ соответственно): медиана обоих показателей в группе с мутациями *KMT2C* составила

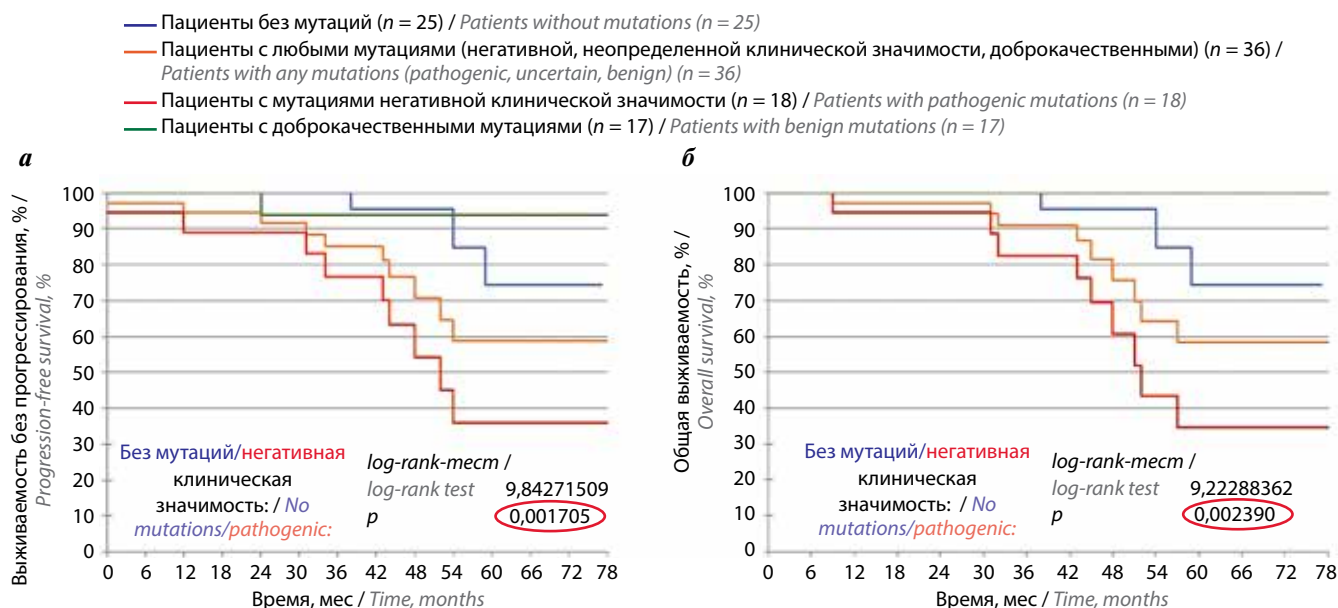


Рис. 5. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в зависимости от наличия и прогностического характера мутаций (пациентов относили в группы прогноза в соответствии с выявлением мутаций наихудшего прогноза)

Fig. 5. Progression-free survival (a) and overall survival (б) depending on the presence and prognostic significance of mutations (patients were assigned to prognostic groups in accordance with the identification worst prognosis mutations)

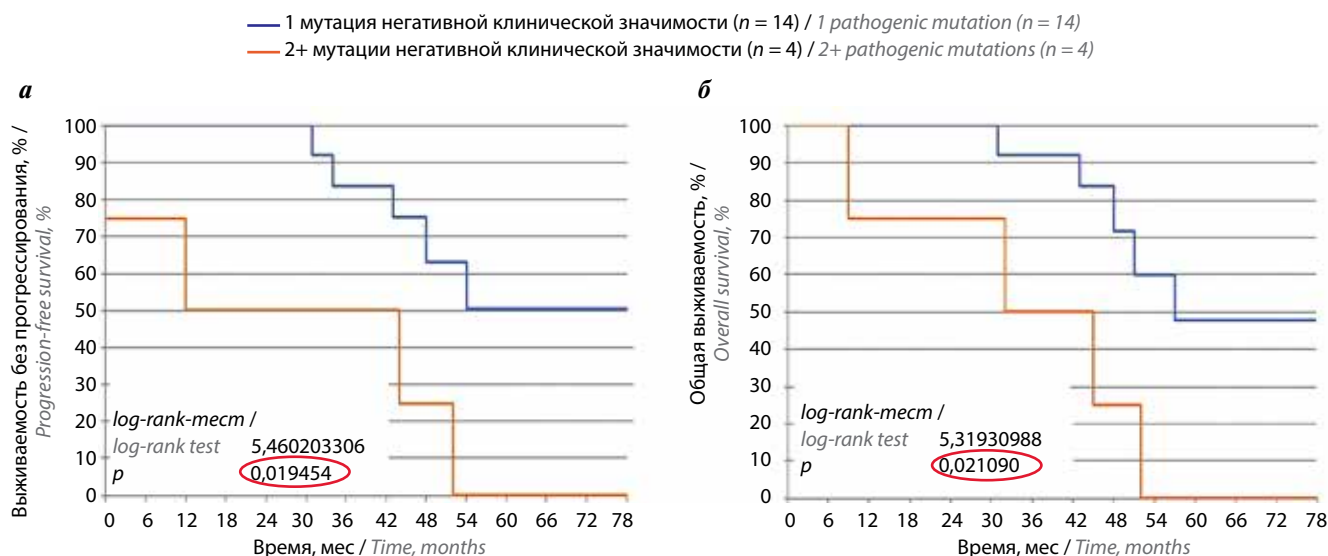


Рис. 6. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в зависимости от наличия одной или нескольких дополнительных мутаций негативной клинической значимости

Fig. 6. Progression-free survival (a) and overall survival (б) depending on the presence of one or more additional pathogenic mutations

47 мес, в другой группе в обоих случаях медиана не достигнута (рис. 8).

Также сопоставлены данные NGS (при диагностике ХМЛ) и цитогенетического обследования (при диагностике и мониторинге терапии) у пациентов с обнаруженными ДХА. У всех больных с патогенной мутацией гена *ASXL1* выявлена в процессе наблюдения и терапии ИТК трисомия хромосомы 8 (в 1 случае в Rh-позитивных клетках, в 3 случаях — в Rh-негативных) (табл. 5).

Кроме того, сопоставили генетические находки (данные NGS и цитогенетики) у всех больных ($n = 6$) с прогрессированием до ФА или БК (табл. 6). В 5 из 6 случаев наблюдались дополнительные молекулярные и/или цитогенетические аномалии при диагностике заболевания; эти 5 пациентов умерли по причине прогрессирования ХМЛ. К моменту анализа данных остался жив 1 пациент, продолжительность заболевания которого от момента верификации диагноза составила 45 мес, его генетический ландшафт отличался

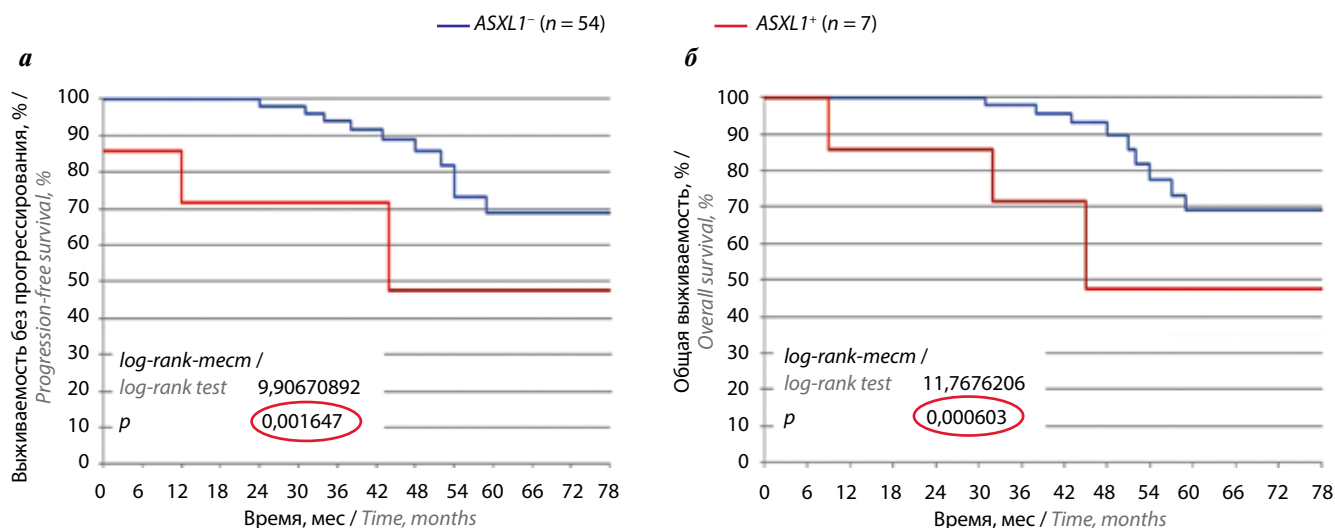


Рис. 7. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в группах пациентов с наличием и отсутствием мутаций негативной клинической значимости гена *ASXL1*

Fig. 7. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with and without pathogenic mutations in the *ASXL1* gene

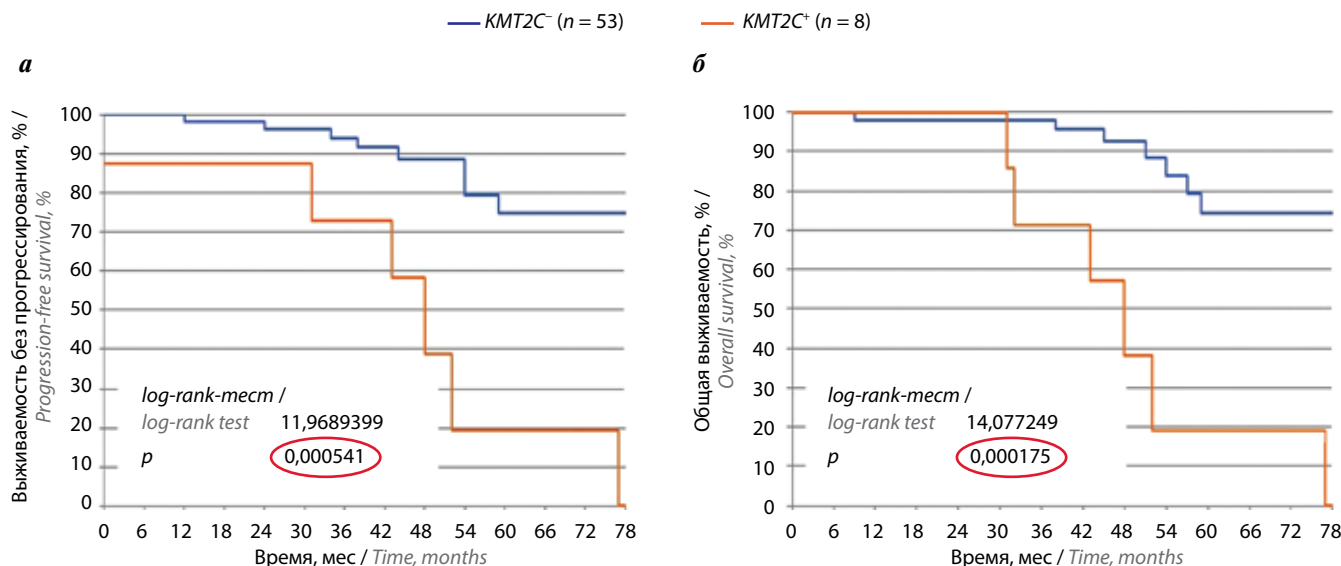


Рис. 8. Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в группах пациентов с наличием и отсутствием мутаций негативной клинической значимости гена *KMT2C*

Fig. 8. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with and without pathogenic mutations in the *KMT2C* gene

от остальных больных с прогрессированием ХМЛ отсутствием при диагностике заболевания дополнительных патогенных мутаций, а также ДХА (однако в процессе терапии выявлена приобретенная дополнительная Ph-хромосома).

Обсуждение

Проведена оценка генетического ландшафта 61 пациента с ХМЛ в ХФ на биологическом материале, полученном при диагностике заболевания, методом таргетного NGS с использованием панели из 123 генов. Результаты анализа продемонстрировали, что у 59 % больных ХМЛ в момент верификации диагноза до начала терапии, помимо *BCR::ABL*, обнаружены

множественные или единичные дополнительные соматические генетические аномалии, имеющие, согласно данным литературы, различную клиническую значимость. Этот факт соответствует данным ряда исследований, опубликованных ранее [9–14].

Значимые соматические мутации (миссенс, со сдвигом рамки считывания и без него, нонсенс) выявлены в 24 генах, разнообразие их было невелико. При этом мутации с негативной клинической значимостью найдены только в 10 генах и определялись у 23 % больных; с неопределенной значимостью — в 5 генах среди 11 % пациентов; доброкачественные — в 12 генах среди 29 % пациентов соответственно. У 39 % больных выявлены одновременно несколько мутаций генов

Таблица 5. Генетическая характеристика и статус пациентов с дополнительными хромосомными аномалиями в Ph-позитивных и Ph-негативных клетках

Table 5. Genetic characteristics and status of patients with additional chromosomal abnormalities in Ph-positive and Ph-negative cells

№ пациента Patient number	СЦИ SCT		NGS при диагностике ХМЛ (выявленные мутации генов) NGS at CML diagnosis (identified gene mutations)	Прогрессирование Progression	Жив ли пациент (да, нет) Alive (yes, no)
	Диагностика ХМЛ At CML diagnosis	Мониторинг терапии Therapy monitoring			
1	Делеция 13q в Ph ⁺ -клетках Deletion 13q in Ph ⁺ cells	Делеция 13q в Ph ⁺ -клетках Deletion 13q in Ph ⁺ cells	3 доброкачественные <i>ASXL1</i> , <i>KMT2D</i> , <i>FAT1</i> 3 benign <i>ASXL1</i> , <i>KMT2D</i> , <i>FAT1</i>	—	Да Yes
2	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34;q11.2) Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2)	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34;q11.2) + трисомия 8 Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2) + trisomy 8	2 патогенные <i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i> ; 1 доброкачественная <i>PCLO</i> 2 pathogenic <i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i> ; 1 benign <i>PCLO</i>	Бластный криз Blast crisis	Нет No
3	—	Дополнительная Ph Additional Ph	1 патогенная <i>IKZF1</i> ; 1 доброкачественная <i>PCLO</i> 1 pathogenic <i>IKZF1</i> ; 1 benign <i>PCLO</i>	Бластный криз Blast crisis	Нет No
4	—	Трисомия 8 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁻ cells	2 патогенные <i>ASXL1</i> , <i>KMT2C</i> ; 1 <i>CCND1</i> неопределенной клинической значимости; 3 доброкачественные <i>KMT2D</i> 2 pathogenic <i>ASXL1</i> , <i>KMT2C</i> ; 1 of uncertain significance <i>CCND1</i> ; 3 benign <i>KMT2D</i>	Фаза акселерации Acceleration phase	Нет No
5	—	Трисомия 8 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁻ cells	1 патогенная <i>ASXL1</i> ; 2 доброкачественные <i>KMT2D</i> , <i>ERBB4</i> 1 pathogenic <i>ASXL1</i> ; 2 benign <i>KMT2D</i> , <i>ERBB4</i>	—	Да Yes
6	—	Трисомия 8 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁻ cells	1 патогенная <i>ASXL1</i> ; 2 доброкачественные <i>CSS3R</i> , <i>PCLO</i> 1 pathogenic <i>ASXL1</i> ; 2 benign <i>CSS3R</i> , <i>PCLO</i>	—	Да Yes
7	—	Трисомия 6 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 6 in Ph ⁻ cells	2 доброкачественные <i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i> 2 benign <i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i>	—	Да Yes

Примечание. Жирным выделены номера пациентов с трисомией хромосомы 8. СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; NGS — высокопроизводительное секвенирование; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Note. Patients with trisomy of chromosome 8 are highlighted in bold. SCT — standard cytogenetic test; NGS — next-generation sequencing; CML — chronic myeloid leukemia.

(от 2 до 6). Среди обнаруженных мутаций негативной клинической значимости (*ASXL1*, *KMT2C*, *KMT2D*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *IKZF1*, *EP300*, *JAK2*, *CHD2*) наиболее часто встречались мутации генов *ASXL1* (в 10 % случаев) и *KMT2C* (в 13 % случаев).

Данные исследований демонстрируют различную частоту встречаемости дополнительных патогенных мутаций генов в ХФ ХМЛ [16–24]. Например, в работе S. Branford и соавт. она составила 50 %, а в статье N. Shanmuganathan и соавт. — 16 % [17, 21]. В настоящем исследовании она составила 23 %, что аналогично, например, данным публикаций L. Schönfeld и соавт. и H. Guerineau и соавт., а также других авторов [11, 22]. Частота встречаемости патогенных мутаций гена *ASXL1*

также различалась в разных исследованиях [16–24]. По данным G. Nteliopoulos и соавт., N. Shanmuganathan и соавт., она встречается у 7 % больных; в работах S. Branford и соавт. и H. Guerineau и соавт. — в 19–20 %. В настоящем исследовании эта частота составила 10 %, что аналогично данным T. Kim и соавт. (9 %), L. Schönfeld и соавт. (9 %), J. Krizkova и соавт. (12 %) [11, 16–18, 21, 22, 24].

Что касается гена эпигенетической регуляции *KMT2C*, то в литературе мы не нашли упоминаний о частоте его мутаций при ХМЛ.

При сравнении генетического ландшафта группы из 24 пациентов, резистентных к терапии 3 и более *BCR::ABL*-зависимыми ИТК, с группой из 37 больных,

Таблица 6. Генетическая характеристика и статус пациентов с прогрессированием хронического миелолейкоза (ХМЛ)

Table 6. Genetic characteristics and status of patients with progression of chronic myeloid leukemia (CML) course

№ пациен- та Patient number	Фаза ХМЛ CML phase	Кариотип Karyotype		Патоген- ные мутации Pathogenic mutations	Неопреде- ленные мутации Uncertain mutations	Доброка- чественные мутации Benign mutations	Жив ли пациент (да, нет) Alive (yes, no)	Время от установления диагноза до смерти или даты последнего визита, мес Time from diagnosis to death or last visit date, months
		Диагностика At diagnosis	Мониторинг Monitoring					
1	ФА AP	—	—	<i>KMT2D</i>	—	—	Нет No	56
2	ФА AP	—	—	<i>ASXL1</i> , <i>KMT2C</i>	<i>CCND1</i>	<i>KMT2D</i> , <i>KMT2D</i> , <i>KMT2D</i>	Нет No	13
3	БК BC	—	Трисомия 8 в Ph ⁻ -клетках Trisomy 8 in Ph ⁻ cells	<i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i>	—	<i>PCLO</i>	Нет No	1
4	БК BC	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34; q11.2) Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2)	Вариантная транслокация t(1;9;22), (p36;q34; q11.2); трисомия 8 в Ph ⁺ -клетках Variant translocation t(1;9;22), (p36;q34;q11.2); trisomy 8 in Ph ⁺ cells	<i>ASXL1</i> , <i>KMT2D</i>	—	—	Нет No	45
5	БК BC	—	—	<i>IKZF1</i>	—	<i>ATM</i>	Нет No	34
6	БК BC	—	Ph ⁺	—	—	<i>SPEN</i>	Да Yes	50

Примечание. Жирным выделены случаи выявления 2 патогенных мутаций у одного пациента, а также случаи с наименьшим временем от постановки диагноза до смерти пациента. ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз.

Note. Cases of detection of 2 pathogenic mutations in one patient, as well as cases with the shortest time from diagnosis to death of the patient, are highlighted in bold. AP — acceleration phase; BC — blast crisis.

достигших глубокого стабильного длительного молекулярного ответа на терапию иматинибом в 1-й линии, выявили ряд различий. У подавляющего числа пациентов с резистентным течением ХМЛ обнаружены дополнительные мутации генов, преимущественно негативной клинической значимости. В этой группе число дополнительных генетических аномалий оказалось в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением заболевания — 88 и 40 % соответственно, причем больше мутаций как негативной (в 3 раза), так и неопределенной (в 7 раз) клинической значимости, а также доброкачественных (в 2 раза); также наблюдалось больше (примерно в 3 раза) случаев выявления у 1 пациента нескольких мутаций (62 и 24 % соответственно в указанных группах). У большинства больных в группе благоприятного течения ХМЛ не выявили дополнительных мутаций, а среди пациентов, у которых их обнаружили, только в 5 слу-

чаях мутации имели негативную клиническую значимость. С учетом данных публикаций о накоплении мутаций с возрастом в популяции без злокачественных образований нельзя не отметить, что в группе пациентов с резистентным течением ХМЛ медиана возраста была на 8 лет меньше, поэтому различие в числе мутаций нельзя объяснить их возрастным накоплением.

В обеих группах определяли доминирующие по количеству патогенные мутации генов *ASXL1* и *KMT2C*, однако в группе больных с резистентным течением ХМЛ их было соответственно в 2 и 7 раз больше, чем в другой группе. Перечень остальных дополнительных мутаций в этих 2 группах различался и не пересекался — *KMT2D*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *IKZF1*, *EP300* и *JAK2*, *CHD2* соответственно. При этом патогенные мутации в каждом из этих генов встречались только у 1 больного.

Продemonстрированные в настоящей работе показатели ОВ и ВБП в группе больных, резистентных к ИТК, и в группе с благоприятным течением ХМЛ, как и ожидалось, достоверно различались ($p = 0,0004$ и $p = 0,0011$ соответственно). Однако интересно было определить непосредственные генетические факторы, оказавшие на них влияние. Для этого проведен анализ на выявление возможных ассоциаций с показателями ОВ и ВБП ряда параметров: наличия или отсутствия дополнительных генетических аномалий; в случае их обнаружения — наличия или отсутствия дополнительных мутаций негативной, неопределенной клинической значимости и доброкачественных; числа обнаруженных дополнительных мутаций; числа патогенных мутаций; наличия их сочетаний; выявления мутаций конкретных генов.

Результаты исследования продемонстрировали достоверно более низкие показатели ВБП и ОВ в группе пациентов с обнаруженными дополнительными генетическими аномалиями негативной клинической значимости по сравнению с больными без них ($p = 0,0017$ и $p = 0,0023$ соответственно); с 2 и более патогенными мутациями по сравнению с имеющими только 1 такую ($p = 0,019$ и $p = 0,021$ соответственно); у больных с патогенными мутациями генов *ASXL1* по сравнению с пациентами без них ($p = 0,0016$ и $p = 0,0006$ соответственно), а также с патогенными мутациями гена *KMT2C* по сравнению с пациентами без них ($p = 0,0005$ и $p = 0,0002$ соответственно). При этом у больных с сочетанием патогенных мутаций гена *ASXL1* с патогенными мутациями других генов показатели выживаемости имели тенденцию к еще большему снижению. Однако из-за малочисленности пациентов в таких группах провести корректный анализ было невозможно.

Полученные в настоящем исследовании данные относительно негативной клинической значимости дополнительных генетических аномалий соответствовали таковым в ряде публикаций [9, 10, 13, 18, 22, 24]. В большинстве работ авторы обращают внимание исключительно на дополнительные соматические генетические аномалии негативной клинической значимости, выявляемые при диагностике заболевания. Так, в работе N. Shanmuganathan и соавт. отмечено, что пациенты с такими мутациями имели более низкие показатели молекулярного ответа при терапии иматинибом и значимо меньшую ВБП, которая составила 69 % на 48-м месяце [21]. Полученная в настоящем исследовании ВБП в группе больных с патогенными мутациями составила 63 % на 48-м месяце, что согласуется с представленными выше результатами.

Негативное влияние патогенной мутации гена *ASXL1* на течение ХМЛ также отмечают ряд авторов [7, 14, 23]. Так, в работе N. Shanmuganathan и соавт. наличие мутаций гена *ASXL1* на момент диагностики ХМЛ ассоциировалось с меньшей вероятностью достижения БМО к 12 мес и худшими исходами при терапии ИТК в 1-й линии лечения, а также с более высокой

частотой приобретения мутаций в киназном домене *BCR::ABL1* [23].

Клинических данных в пользу негативного влияния мутаций *KMT2C* на развитие ХМЛ в литературе не описано, однако нельзя не отметить, что при солидной онкологии, согласно данным публикаций, патогенные мутации этого гена встречаются часто (50 % при гепатоцеллюлярной карциноме, 45 % — при меланоме, 14 % — при раке толстой кишки, 12 % — при раке молочной железы); активно обсуждается негативное участие мутаций этого гена во многих сигнальных путях, связанных с раком [32]. Однако в экспериментах на клеточной линии ХМЛ *in vitro* показано влияние *KMT2C* на регуляцию этой опухоли [33]. Также высказывалось предположение, что негативное значение делеции 7q, встречающейся при ХМЛ, связано с потерей именно этого гена [34].

В настоящем исследовании прогрессирование ХМЛ произошло только у 6 пациентов, относящихся к группе больных, резистентных к ИТК (10 % общей когорты; в 2 (3 %) случаях — до ФА, в 4 (6 %) — до БК), в этой группе прогрессирование ХМЛ отмечено в 25 % случаев. Только в этой группе от прогрессирования заболевания умерли 5 больных (13 % общей когорты и 21 % группы резистентного течения ХМЛ).

Все умершие от прогрессирования ХМЛ пациенты были резистентными к терапии 3 и более АТФ-конкурирующими ИТК и имели дополнительные патогенные мутации. При этом у 3 из них были по 2 патогенные мутации генов (*ASXL1* и *IDH2*, *ASXL1* и *KMT2C*, *ASXL1* и *DNMT3A*), одна из которых во всех 3 случаях — наиболее часто встречаемая патогенная мутация гена *ASXL1*; еще у 1 пациента была мутация гена *IKZF1*, т. е. у каждого из этих больных была одна из 2 наиболее характерных для БК ХМЛ мутаций [9, 14]. У 5-го пациента, умершего из-за прогрессирования заболевания, при диагностике обнаружили мутации гена *KMT2D*.

Кроме того, отмечено, что длительность жизни после диагностики ХФ ХМЛ у 2 из 3 пациентов, имевших 2 патогенные мутации генов (*ASXL1* и *IDH2*, *ASXL1* и *KMT2C*), была крайне непродолжительной из-за развития БК и последующей смерти по причине прогрессирования заболевания: у одного больного — 1 мес; у второго — 13 мес. У первого из них при диагностике заболевания также определяли вариантную транслокацию $t(1;9;22), (p36;q34;q11.2)$, а при повторном взятии костного мозга — трисомию хромосомы 8 в клетках с вариантной транслокацией. У второго пациента патогенная мутация гена *ASXL1* сочеталась с патогенной мутацией гена *KMT2C*, роль которой, как уже было отмечено, для течения ХМЛ неясна; в публикациях она не упоминается в связи с прогрессированием заболевания, однако в данном исследовании продемонстрированы высокая частота ее встречаемости и негативное значение для показателей ВБП и ОВ.

У всех пациентов ($n = 4$) с выявленной в процессе наблюдения и терапии трисомией хромосомы 8

(в 1 случае — в Ph-позитивных клетках, в 3 случаях — в Ph-негативных) определена патогенная мутация *ASXL1*. Как известно, появление трисомии хромосомы 8 в Ph-позитивных клетках в процессе терапии ИТК свидетельствует о неблагоприятном прогнозе; этот факт расценивают как переход ХМЛ в ФА [1, 29]. Обнаружение трисомии хромосомы 8 в Ph-негативных клетках свидетельствует о хромосомной нестабильности клеток костного мозга пациентов с высоким уровнем пролиферации и демонстрирует явное селективное преимущество аномалий, которые характерны прежде всего для миелодиспластических процессов. Однако эта аномалия в Ph-негативных клетках — самая распространенная у больных ХМЛ. Существуют различные точки зрения относительно причин ее появления, например из-за воздействия ИТК. Также обсуждают, что благодаря применению ИТК и элиминации Ph-позитивного клона появляется возможность обнаруживать другие, уже существовавшие хромосомные изменения, в том числе трисомию хромосомы 8, которые возникли вследствие хромосомной нестабильности стволовых клеток и, наоборот, могли предшествовать появлению транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, участвовать в опухолевой трансформации, способствовать возникновению ХМЛ [35, 36]. Хотя наличие хромосомных аномалий в Ph-негативных клетках, как правило, не мешает достижению цитогенетического и молекулярного ответа на терапию ИТК, замечено, что он достигается у таких больных в более поздние

сроки, как правило при применении высоких доз иматиниба либо ИТК 2-го поколения (применение стандартных доз иматиниба оказывалось неэффективным). До появления таргетной терапии, согласно данным литературы, в большинстве случаев появление аберрантных Ph-негативных клонов на фоне лечения интерфероном сопровождалось лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией или панцитопенией с развитием миелодиспластического синдрома, иногда с прогрессированием в острый миелобластный лейкоз. Носительство таких клонов в сочетании с клинико-гематологической ремиссией описано в единичных случаях [35]. Можно предположить, что одновременное сосуществование трисомии хромосомы 8 и мутации *ASXL1* — неблагоприятный фактор в развитии ХМЛ; нельзя даже исключить взаимосвязь их элиминации, однако это могут показать только результаты будущих исследований.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют необходимость включения в перспективе результатов NGS, отражающих генетический ландшафт пациентов при диагностике ХМЛ, в оценку риска течения этого заболевания, эффективности таргетной терапии, выбора ИТК для каждого случая. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования на больших когортах пациентов для определения безусловных прогностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/889_1 Chronic myeloid leukemia. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/889_1 (In Russ.).
2. Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia indentified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243(5405):290–3. DOI: 10.1038/243290a0
3. Hochhaus A., Talpaz M., Saglio G. et al. From fatal disease to functional cure: 25 years of tyrosine kinase inhibition in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2026;40(6):1092–110. DOI: 10.1038/s41375-026-02984-5
4. Alves R., Gonçalves A.C., Rutella S. et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia-from molecular mechanisms to clinical relevance. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4820. DOI: 10.3390/cancers13194820
5. Hehlmann R., Vöskanyan A., Lauseker M. et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia* 2020;34(8):2074–86. DOI: 10.1038/s41375-020-0826-9
6. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В. и др. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Онкогематология* 2012;7(4):24–35.
7. Vinogradova O.Yu., Aseeva E.A., Vorontsova A.V. et al. Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2012;7(4):24–35. (In Russ.).
8. Shanmuganathan N., Wadham C., Yeung D.T. et al. Strong association between cancer gene variants at diagnosis, especially *ASXL1*, and emergence of kinase domain mutation-driven resistance in CML patients despite frontline treatment with more potent *BCR::ABL1* inhibitors. *Blood* 2024;144(suppl 1):991. DOI: 10.1182/blood-2024-199899
9. Cruz-Rodriguez N., Torres-Llanos Y., Deininger M.W. Intrinsic cellular resistance to *BCR::ABL1* inhibitors. *Haematologica* 2026;111(7):2244–65. DOI: 10.3324/haematol.2025.287814
10. Adnan-Awad S., Kankainen M., Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogene leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62(9):2064–78. DOI: 10.1080/10428194.2021.1894652
11. Perusini M.A., Kov D., Kim T. et al. Mutations in myeloid transcription factors and activated signaling genes predict chronic

- myeloid leukemia outcomes. *Blood Adv* 2024;8(10):2361–72. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023012127
11. Schönfeld L., Rinke J., Hinze A. et al. *ASXL1* mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2022;36(9):2242–9. DOI: 10.1038/s41375-022-01648-4
 12. Булдаков И.А., Волошин С.В., Шуваев В.А. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии* 2021;17(4):43. Buldakov I.A., Voloshin S.V., Shuvaev V.A. et al. Molecular genetic mechanisms of development of resistance to therapy with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2021;17(4):43. (In Russ.).
 13. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F. et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33(8):1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y
 14. Menezes J., Salgado R.N., Acquadro F. et al. *ASXL1*, *TP53* and *IKZF3* mutations are present in the chronic phase and blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2013; 3(11):e157. DOI: 10.1038/bcj.2013.54
 15. Sutanto H., Pratiwi L., Romadhon P.Z., Bintoro S.U.Y. Advancing chronic myeloid leukemia research with next-generation sequencing: potential benefits, limitations, and future clinical integration. *Hum Genet* 2025;144(5):481–503. DOI: 10.1007/s00439-025-02745-x
 16. Kim T., Tyndel M.S., Kim H.J. et al. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 2017;129(1):38–47. DOI: 10.1182/blood-2016-04-708560
 17. Branford S., Wang P., Yeung D.T. et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018;132(9):948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253
 18. Nteliopoulos G., Bazeos A., Claudiani S. et al. Somatic variants in epigenetic modifiers can predict failure of response to imatinib but not to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2019;104(12):2400–9. DOI: 10.3324/haematol.2018.200220
 19. Adnan Awad S., Kankainen M., Ojala T. et al. Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia. *Blood Adv* 2020;4(3):546–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000943
 20. Bidikian A., Kantarjian H., Jabbour E. et al. Prognostic impact of *ASXL1* mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2022;12(10):144. DOI: 10.1038/s41408-022-00742-1
 21. Shanmuganathan N., Wadham C., Shahrin N. et al. Impact of additional genetic abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia for first-line imatinib-treated patients receiving proactive treatment intervention. *Haematologica* 2023;108(9):2380–95. DOI: 10.3324/haematol.2022.282184
 22. Guerineau H., Cayuela J.M., Dulucq S. et al. Mutation of epigenetic regulators at diagnosis is an independent predictor of tyrosine kinase inhibitor treatment failure in chronic myeloid leukemia: a report from the RESIDIAG study. *Am J Hematol* 2025;100(3):507–10. DOI: 10.1002/ajh.27553
 23. Shanmuganathan N., Osborn M., Hughes T.P. Which is the best tyrosine kinase inhibitor for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e473082. DOI: 10.1200/EDBK-25-473082
 24. Krizkova J., Polivkova V., Laznicka A. et al. Somatic mutations and outcomes in chronic myeloid leukemia adolescent and young adults compared to children, adults, and *BCR::ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2025;39(7):1670–7. DOI: 10.1038/s41375-025-02609-3
 25. Hochhaus A., Wang J., Kim D.W. et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2024;391(10):885–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858
 26. Adnan Awad S., Dufva O., Ianevski A. et al. *RUNX1* mutations in blast-phase chronic myeloid leukemia associate with distinct phenotypes, transcriptional profiles, and drug responses. *Leukemia* 2021;35(4):1087–99. DOI: 10.1038/s41375-020-01011-5
 27. Adnan Awad S., Brück O., Shanmuganathan N. et al. Epigenetic modifier gene mutations in chronic myeloid leukemia (CML) at diagnosis are associated with risk of relapse upon treatment discontinuation. *Blood Cancer J* 2022;12(4):69. DOI: 10.1038/s41408-022-00667-9
 28. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Rev. 4th edn. IARC: Lyon, 2017.
 29. Apperley J.F., Milojkovic D., Cross N.C.P. et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2025;39(8):1797–813. DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w
 30. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
 31. Horak P., Griffith M., Danos A.M. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med* 2022;24(5):986–98. DOI: 10.1016/j.gim.2022.01.001
 32. Jiao Y., Lv Y., Liu M. et al. The modification role and tumor association with a methyltransferase: *KMT2C*. *Front Immunol* 2024;15:1444923. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1444923
 33. Rabello D.D.A., Ferreira V.D.D.S., Berzoti-Coelho M.G. et al. *MLL2/KMT2D* and *MLL3/KMT2C* expression correlates with disease progression and response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell Int* 2018;18:26. DOI: 10.1186/s12935-018-0523-1
 34. Ruault M., Brun M.E., Ventura M. et al. *MLL3*, a new human member of the *TRX/MLL* gene family, maps to 7q36, a chromosome region frequently deleted in myeloid leukaemia. *Gene* 2002;284(1–2): 73–81. DOI: 10.1016/S0378-1119(02)00392-X
 35. Cortes J., O'Dwyer M.E. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(3):671–84. DOI: 10.1016/j.hoc.2004.03.012
 36. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Неверова А.Л. и др. Клональные хромосомные аномалии в Ph-негативных клетках у больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2010;3(4):336–46. Vinogradova O.Yu., Aseeva E.A., Neverova A.L. et al. Clonal chromosomal abnormalities in Ph-negative cells in patients with chronic myeloid leukemia receiving therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2010;3(4):336–46. (In Russ.).

Вклад авторов

О.Ю. Виноградова: разработка концепции и дизайна исследования, ведение больных, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
А.Л. Неверова: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
А.Р. Векуа: сбор и обработка данных;
Ю.Н. Кобзев, С.Г. Малахо: проведение молекулярных исследований, анализ и интерпретация данных;
М.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
М.М. Панкрашкина: ведение больных;
В.В. Птушкин: административная поддержка.

Authors' contributions

O.Yu. Vinogradova: concept and design development, patient management, data analysis and interpretation, article writing, final article approval, administrative support;
A.L. Neverova: design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
A.R. Vekua: data collection and processing;
Yu.N. Kobzev, S.G. Malakho: molecular research, data analysis and interpretation;
M.V. Chernikov: data collection and processing, data analysis and interpretation;
M.M. Pankrashkina: patient management;
V.V. Ptushkin: administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>
А.Л. Неверова / A.L. Neverova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-7070>
А.Р. Векуа / A.R. Vekua: <https://orcid.org/0009-0008-0669-2278>
Ю.Н. Кобзев / Yu.N. Kobzev: <https://orcid.org/0000-0001-7542-9272>
С.Г. Малахо / S.G. Malakho: <https://orcid.org/0009-0001-6019-8704>
М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>
М.М. Панкрашкина / M.M. Pankrashkina: <https://orcid.org/0000-0002-5658-9729>
В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов

О.Ю. Виноградова: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», «Бристол Майерс Сквибб», «Пфайзер»;
А.Л. Неверова: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма»;
М.М. Панкрашкина: лекторские гонорары, участие в клинических исследованиях ООО «Новартис фарма», лекторские гонорары «Пфайзер»;
В.В. Птушкин: лекторские гонорары ООО «Новартис фарма», «Пфайзер».
Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

O.Yu. Vinogradova: lecture fees and participation in clinical trials for Novartis Pharma, Bristol-Myers Squibb, and Pfizer;
A.L. Neverova: lecture fees from Novartis Pharma;
M.M. Pankrashkina: lecture fees and participation in clinical trials for Novartis Pharma; lecture fees from Pfizer;
V.V. Ptushkin: lecture fees from Novartis Pharma and Pfizer.
The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по результатам исследований, выполненных за счет бюджетных средств в ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Funding. The article was prepared based on the results of studies carried out at the expense of budgetary funds on the state assignment of the Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-146-158>

Разработка программы профессиональной переподготовки по специальности «гематология» в целях повышения качества медицинской помощи

У.Л. Джулакян^{1,2}, А.А. Кравцова¹, Т.Ц. Гармаева^{1,3}, Н.В. Бойко¹, А.А. Коробкова¹, Е.Н. Паровичникова^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Унан Левонович Джулакян oncohematologist@mail.ru

Цель работы – разработка учебного плана программы дополнительного профессионального образования (профессиональной переподготовки (ПП)) по специальности «гематология», отвечающего современным клиническим задачам, профессиональным и образовательным стандартам, а также ожиданиям медицинского сообщества.

В статье представлены методические подходы к разработке учебного плана программы ПП по специальности «гематология», ориентированного на развитие и совершенствование современных технологических направлений диагностики и лечения заболеваний системы крови, а также на решение клинических задач, базирующихся на трудовых функциях, отраженных в профессиональном стандарте. В основе структуры программы заложен модульный принцип с четко прослеживаемой практико-ориентированной направленностью. Для оценки актуальности и релевантности программы ПП проведено анкетирование главных внештатных специалистов-гематологов субъектов России, врачей-гематологов и преподавателей медицинских вузов.

Результаты опроса позволили определить наиболее значимые тематические блоки, выявить различия в образовательных приоритетах и сформулировать рекомендации по адаптации программы ПП в зависимости от условий реальной клинической практики медицинских организаций по профилю «гематология».

Ключевые слова: гематология, программа профессиональной переподготовки, дополнительное профессиональное образование, профессиональная переподготовка, медицинское образование, учебный план

Для цитирования: Джулакян У.Л., Кравцова А.А., Гармаева Т.Ц. и др. Разработка программы профессиональной переподготовки по специальности «гематология» в целях повышения качества медицинской помощи. Онкогематология 2026;21(3):146–58.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-146-158>

Model development for an additional professional retraining program in hematology in order to improve the quality of medical care

H.L. Julhakyan^{1,2}, A.A. Kravtsova¹, T.Ts. Garmaeva^{1,3}, N.V. Boyko¹, A.A. Korobkova¹, E.N. Parovichnikova^{1,2}

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

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Hunan Levonovich Julhakyan oncohematologist@mail.ru

Aim of the study – to develop a curriculum for a Continuing Professional Education program – specifically, a Professional Retraining (PR) program in the specialty of “Hematology” – that meets modern clinical challenges, professional and educational standards, and the expectations of the medical community.

This article presents and describes the methodological approaches to developing the curriculum for the PR program in “Hematology”, which is focused on advancing and enhancing modern technological directions for the diagnosis and treatment of blood system disorders. It also addresses clinical tasks fundamentally based on the labor functions outlined in the professional standard. The program structure is based on a modular principle with a clearly traceable practice-oriented focus. To assess the relevance and applicability of the PR program, a survey was conducted among

chief freelance hematology specialists from the constituent entities of the Russian Federation, practicing hematologists, and medical university faculty.

The survey results helped identify the most significant thematic blocks, reveal differences in educational priorities, and formulate recommendations for adapting the professional retraining program according to the varying conditions of real clinical practice in medical organizations specializing in hematology.

Keywords: hematology, professional retraining program, continuing professional education, professional retraining, medical education, curriculum

For citation: Julhakyanyan H.L., Krtavtsova A.A., Garmayeva T.Ts. et al. Model development for an additional professional retraining program in hematology in order to improve the quality of medical care. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(3):146–58. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-3-146-158>

Введение

Современное здравоохранение стремительно трансформируется под влиянием научно-технического прогресса, цифровизации, международной интеграции и внедрения высокотехнологичных методов диагностики и терапии. В этих условиях уровень профессиональной подготовки врача-специалиста становится определяющим фактором качества, безопасности и эффективности оказываемой медицинской помощи. Согласно ст. 82 Федерального закона № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», реализация профессиональных образовательных программ в сфере здравоохранения и медицины должна обеспечивать непрерывное совершенствование знаний и навыков специалистов с учетом специфики медицинской деятельности [1]. Важными инструментами реализации этих положений выступают профессиональный стандарт «Врач-гематолог», определяющий структуру, перечень трудовых функций и необходимых компетенций, а также концепция непрерывного медицинского образования, закрепленная в нормативных документах Минздрава России [2]. Наличие этих требований отражает государственный запрос на системное, актуальное и непрерывное обучение врачей-специалистов, обеспечивающее соответствие уровня подготовки современным стандартам и технологическим достижениям мировой медицинской науки.

Однако содержательная часть программ профессиональной переподготовки (ПП) зачастую отстает от требований современной клинической практики. Особенно остро эта проблема проявляется в гематологии — одной из динамично развивающихся медицинских специальностей, где активно используются инновационные, высокотехнологические методы диагностики, таргетная и клеточная терапия, развитые трансплантационные технологии. К сожалению, не все выпускники, завершившие обучение и прошедшие первичную специализированную аккредитацию, оказываются полностью готовыми к самостоятельной работе. Это может не только снижать эффективность лечения профильных пациентов, но и напрямую влиять на показатели выживаемости, качество оказания медицинской помощи и увеличивать нагрузку на систему здравоохранения.

Поэтому актуализация и модернизация программ дополнительного профессионального образования, в том числе ПП, особенно по высокоспециализированному профилю «гематология», — важная задача образовательных центров и подразделений. В данном контексте необходимы интеграция современных технологий с практико-ориентированным подходом, а также создание условий для формирования у врача-гематолога мотивации к непрерывному профессиональному росту. В связи с этим актуальными и практически значимыми целевыми задачами представляются содержательный анализ действующих учебных планов программ ПП по специальности «гематология» в целях выявления методологических и структурных недостатков, полноты представления разделов модулей, а также разработка модели обновленной программы ПП, учитывающей современные достижения клинической и фундаментальной гематологии.

Материалы и методы

Подготовка врачей-гематологов с помощью курсовых программ ПП закреплена в нормативно-правовых актах, квалификационных характеристиках, утверждена положениями профессионального стандарта «Врач-гематолог» [3, 4]. Несмотря на наличие единых нормативных ориентиров, наполнение и структура таких программ могут существенно различаться между образовательными организациями, что связано с локальными разработками программ в данных организациях и отсутствием типовых программ дополнительного профессионального образования [1, 2, 5].

В целях выявления общих и уникальных элементов, а также оценки полноты представления ключевых клинических и фундаментальных тем проведен содержательный анализ программ ПП, реализуемых в 9 ведущих медицинских образовательных организациях России. Объектами исследования были учебные планы и рабочие программы, размещенные в открытом доступе или предоставленные по запросу. Структурно-содержательную оценку (анализ структуры, последовательности, полноты представления тематических разделов) проводили с учетом требований профессионального стандарта «Врач-гематолог», федерального государственного образовательного стандарта по специальности

«гематология», а также на основании нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание медицинской помощи по профилю «гематология» и действующих обновленных клинических рекомендаций, размещенных в рубрикаторе Минздрава России в соответствии с выверенными критериями [6–9]. Далее для подготовки и валидации модели нового учебного плана проведена двухэтапная работа:

- 1) формирование новой структуры и детализации учебного плана;
- 2) онлайн-анкетирование представителей профессионального сообщества.

Структура нового учебного плана разработана в центре инновационного медицинского образования НМИЦ гематологии. Опрос представителей профессионального сообщества проводили в онлайн-формате. Анкета включала структурированный перечень из 110 тематических пунктов, сгруппированных по 8 тематическим разделам. Опрос носил анонимный характер. Респонденты оценивали каждую тему учебного плана по 5-балльной шкале: 1 балл означал тему, не подлежащую включению в учебный план; 5 баллов — тему, обязательную к включению вследствие приоритетности и актуальности. Дополнительно респонденты могли указать в свободной форме темы и/или разделы, которые, по их мнению, необходимо включить в программу.

Статистическая обработка включала расчет средних значений и стандартных отклонений по каждому разделу и теме, анализ вариативности оценок, сравнение подгрупп респондентов по ключевым характеристикам (тип учреждения, регион, возраст, стаж, профессиональный уровень и др.). Для проверки статистической значимости различий использовали непараметрические методы, в том числе тест Манна–Уитни. Графическая визуализация результатов исследования выполнена с применением программной среды R (версия 4.2.1), пакетов ggplot2, dplyr, tidyr, cowplot и ggradar.

Результаты и обсуждение

Анализ действующих программ профессиональной переподготовки

При анализе 9 актуальных программ ПП по специальности «гематология», реализуемых ведущими образовательными организациями, показано, что большинство из них имеют довольно прочную фундаментальную основу, охватывающую ключевые клинические разделы и обеспечивающую соответствие базовым требованиям профессионального стандарта и нормативных документов. В некоторых программах с положительной стороны отмечены использование сквозного модульного построения, включение практико-ориентированных занятий и наличие блоков по современным лабораторно-инструментальным диагностическим методам исследований. В то же время выявлены существенные ограничения: отсутствие единых подходов к тематическому наполнению ряда разделов,

значительные расхождения в перечне предлагаемых к изучению тем, вариативность глубины их раскрытия и недостаточная представленность отдельных современных направлений в гематологии, имеющих высокую клиническую значимость и напрямую влияющих на качество оказания медицинской помощи. В частности, в ряде случаев отсутствовали или были отражены частично следующие важные блоки:

- клеточная терапия и иммунотерапия;
- современные молекулярные и генетические методы диагностики с мониторингом;
- интенсивная и сопроводительная терапия в гематологии;
- междисциплинарное взаимодействие специалистов разных профилей в ведении гематологических пациентов при наличии коморбидности, развитии осложнений;
- особенности оказания специализированной медицинской помощи при заболеваниях системы крови у беременных женщин, пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека.

Приведенные тематические направления отнесены к числу приоритетных в международных образовательных стандартах [10].

Разработка новой программы переподготовки

По результатам анализа действующих программ ПП по специальности «гематология» в НМИЦ гематологии разработана обновленная структура учебного плана программы ПП, основанная на требованиях профессионального стандарта и соответствующая обновленным национальным клиническим рекомендациям и актуальным клиническим задачам. При формировании структуры особое внимание уделяли устранению методических пробелов, выявленных на предыдущем этапе исследования. В обновленный учебный план включены те блоки, которые отсутствовали или были недостаточно представлены в действующих программах. Таким образом, при разработке нового учебного плана программы ПП учтены все выявленные недостатки, расширены и дополнены дефицитные части разделов, что повысит актуальность и качественные характеристики подготовки врачей-гематологов в субъектах России.

Структурные и содержательные особенности

Учебный план программы ПП построен по модульному принципу, что обеспечивает логическую последовательность освоения материала и возможность гибкой адаптации при наличии потребности у каждой категории обучающихся. Это позволило эффективно сочетать клинические разделы профильной и смежных дисциплин с общими фундаментальными основами и нормативными аспектами врачебной деятельности. Учебный план включает следующие разделы:

1. Организационно-методические аспекты оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной,

помощи по профилю «гематология» (порядок оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови; паспортизация и прикрепленные медицинские организации 3-го уровня субъектов России; гематологические/трансплантационные центры федеральных округов субъектов России; порядки маршрутизации пациентов (региональные/межрегиональные), в том числе с применением телемедицинских технологий, при госпитализации в федеральные центры; деятельность референс-центров по гематопатологии, предупреждению биологических угроз (опасностей) с обеспечением мониторинга антимикробной и противогрибковой резистентности, современные технологии в гематологии, профессиональное развитие) [11].

2. Фундаментальные основы гематологии (физиология и патофизиология клеток крови, костного мозга, иммунной системы, клональное кроветворение, этиопатогенез гемобластозов, нарушения гемостаза).
3. Основные методы диагностики заболеваний системы крови, принципы выполнения диагностических исследований в гематологии, включая фундаментальные исследования (морфологические, цитогенетические, иммунологические, иммунофенотипические, коагулогические, биохимические, инструментальные методы).
4. Заболевания системы крови (опухолевые и неопухолевые, в том числе наследственные и приобретенные идиопатические заболевания).
5. Иммунологические и клеточные технологии (трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T-технологии).
6. Интенсивная и сопроводительная терапия в гематологии (острые и жизнеугрожающие состояния, сопроводительная терапия, оперативные вмешательства при заболеваниях системы крови, фармакологические эффекты химиотерапии и основные виды осложнений).
7. Особые состояния, коморбидность и междисциплинарное взаимодействие (беременность и заболевания системы крови, инфекция вируса иммунодефицита человека и гематологические проявления, понятие боли в гематологии, психологическая коррекция, методы реабилитации).
8. Практическая гематология (курация пациентов в клинических подразделениях, симуляционный курс).

Ключевые особенности разработанного учебного плана:

- новые модули, ранее отсутствовавшие или представленные в недостаточном виде;
- трансплантационная иммунология и клеточные технологии (трансплантация аутологических и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T-терапия);

- современные методы диагностики (полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*, секвенирование нового поколения, проточная цитометрия);
- интенсивная и сопроводительная терапия;
- особые состояния в гематологии (беременность, инфекция вирусом иммунодефицита человека, болевой синдром);
- междисциплинарное взаимодействие на основе командного участия с вовлечением профильных и смежных специалистов (врачи-онкологи, врачи-инфекционисты, врачи – анестезиологи-реаниматологи и др.);
- расширение представленности разделов фундаментальных дисциплин, включая иммуногематологию, молекулярную гематологию, молекулярную генетику, физиологию и патофизиологию кроветворения;
- интеграция передовых диагностических технологий: мультипараметрическая проточная цитометрия, секвенирование нового поколения, цифровые платформы мониторинга статуса пациентов и телемедицинские решения;
- усиление практико-ориентированного компонента: обучение основополагающим принципам морфологической диагностики, инвазивным медицинским манипуляциям и вмешательствам (трепанобиопсия, люмбальная пункция), а также режимы стажировок на рабочем месте в клинических отделениях;
- обновление модуля по организации профильной медицинской помощи, включая нормативно-правовое регулирование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обращения биомедицинских клеточных продуктов, а также организации оказания медицинской помощи с помощью телемедицинских технологий.

Экспертный опрос врачей-гематологов

Для оценки актуальности и полноты предложенной структуры учебного плана программы ПП проведен анонимный онлайн-опрос представителей профессионального медицинского сообщества. В исследовании приняли участие 175 респондентов из 57 субъектов России, представляющих как федеральные, так и региональные медицинские организации. В итоговый анализ включены данные 172 респондентов, наиболее активно и заинтересованно участвующих в практическом здравоохранении субъектов России и/или вовлеченных в образовательную деятельность. Социодемографические и профессиональные характеристики респондентов представлены в табл. 1.

Общая оценка структуры учебного плана. По результатам анализа структуры учебного плана определены тематические блоки, получившие наибольший положительный профессиональный отклик, а также разделы, требующие дополнительной методической доработки

Таблица 1. Общие характеристики респондентов (n = 175)

Table 1. General characteristics of respondents (n = 175)

Характеристика Characteristic	n (%)
Число субъектов России Number of constituent entities of the Russian Federation	57 (100)
Пол: Gender:	
мужской male	26 (15)
женский female	149 (85)
Возраст, лет: Age, years:	
25–29	21 (12)
30–39	45 (26)
40–49	53 (30)
50–59	39 (22)
60+	17 (10)
Федеральный округ: Federal District:	
Центральный Central	76 (43,43)
Приволжский Volga	30 (17,14)
Северо-Западный Northwestern	17 (9,71)
Сибирский Siberian	16 (9,14)
Уральский Ural	14 (8,00)
Дальневосточный Far Eastern	12 (6,86)
Южный Southern	6 (3,43)
Северо-Кавказский North Caucasian	4 (2,29)
Тип медицинского учреждения: Type of medical organization:	
федеральный центр (в том числе национальный медицинский исследовательский центр) federal center (including national medical research center)	61 (34,85)
областная (краевая) больница regional hospital	57 (32,57)
амбулаторное звено outpatient clinic	25 (14,29)
городская больница city hospital	18 (10,29)
онкологический диспансер oncology dispensary	8 (4,57)
клинико-диагностический центр clinical and diagnostic center	6 (3,43)
Занимаемая должность: Current position:	
врач-гематолог hematologist	119 (68)
заведующий отделением — врач-гематолог head of department — hematologist	47 (27)
не работает в здравоохранении not employed in healthcare	9 (5)

Стаж работы по специальности, лет:

Work experience in the specialty, years:

<1	16 (9)
1–4	22 (13)
5–9	23 (13)
10–20	56 (32)
>20	58 (33)
Категория: Category:	
1-я 1 st	20 (11,4)
2-я 2 nd	4 (2,3)
высшая highest	68 (38,9)
нет none	83 (47,4)
Возрастная группа пациентов: Patient age group:	
только взрослые (старше 18 лет) adults only (over 18 years)	136 (77,71)
только дети (младше 18 лет) children only (under 18 years)	32 (18,29)
все возрастные группы all age groups	7 (4,00)

с последующей адаптацией по видам оказания медицинской помощи. Подобная оценка необходима для уточнения содержания базовой части программы ПП в целях усиления практических навыков. Наиболее высоко респонденты оценили разделы, напрямую связанные с клинической практикой, такие как «Заболевания системы крови» (раздел 4) и «Интенсивная и сопроводительная терапия» (раздел 6). Эти разделы лидировали по средней оценке (4,83 и 4,71 балла соответственно), доле максимальных набранных баллов (83 и 81 % соответственно) и согласованности мнений, что подтверждает их центральную роль в программе ПП врача-гематолога и диктует необходимость сохранения и совершенствования этих модулей как концептуального ядра учебного плана (рис. 1).

В то же время раздел 1, посвященный организационно-методическому обеспечению гематологической службы, выделялся как наиболее дискуссионный: у него отмечены наименьшая средняя оценка (4,15 балла) и наименьшая доля высоко оцененных тем (55 %) с максимальным стандартным отклонением (1,14), что свидетельствует о неоднородности восприятия данной тематики. Однако, несмотря на противоречивые оценки, данный модуль не подлежит исключению из образовательной программы, поскольку соответствует требованиям действующего законодательства, в частности федерального государственного образовательного стандарта по специальности «гематология» и профессионального стандарта «Врач-гематолог». Более того, представленные в данном разделе материалы направлены на обеспечение выполнения стратегических задач системы здравоохранения:

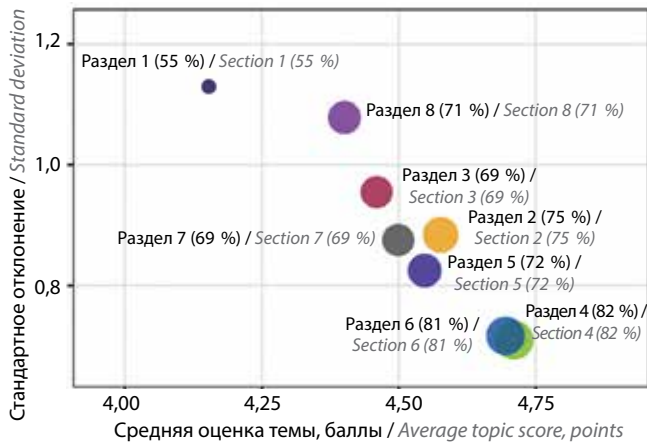


Рис. 1. Сводные показатели по разделам: средняя оценка и согласованность оценок (стандартное отклонение) с указанием доли тем, получивших максимальную оценку (5 баллов). Диаметр круга пропорционален доле тем раздела, получивших максимальную оценку
Fig. 1. Summary parameters by section: mean score and standard deviation of scores, indicating the proportion of topics that received the maximum score (5 points). The circle diameter is proportional to the proportion of topics in the section that received the maximum score

- развития профессионального самосознания врачей и их вовлеченности в непрерывное медицинское образование;
- формирования компетенций в области управления качеством медицинской помощи и взаимодействия с профильными организациями;
- изучения инфраструктуры гематологической службы и межрегионального взаимодействия.

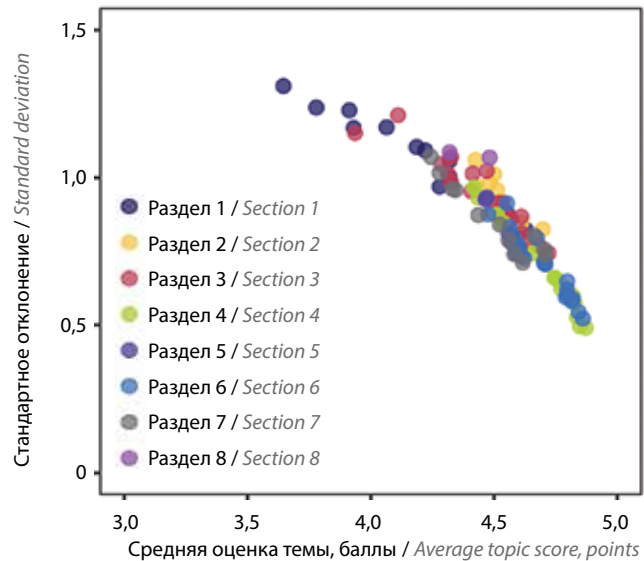


Рис. 2. Распределение тем разделов учебного плана по средней оценке и стандартному отклонению
Fig. 2. Distribution of curriculum section topics by mean score and standard deviation

Для более детального анализа использована двумерная визуализация, отражающая соотношение между средней оценкой каждой темы нового учебного плана и стандартным отклонением (рис. 2). Отчетливо прослеживалась обратная зависимость между значимостью темы и степенью разброса мнений: чем выше средняя оценка, тем выше согласованность оценок между участниками опроса.

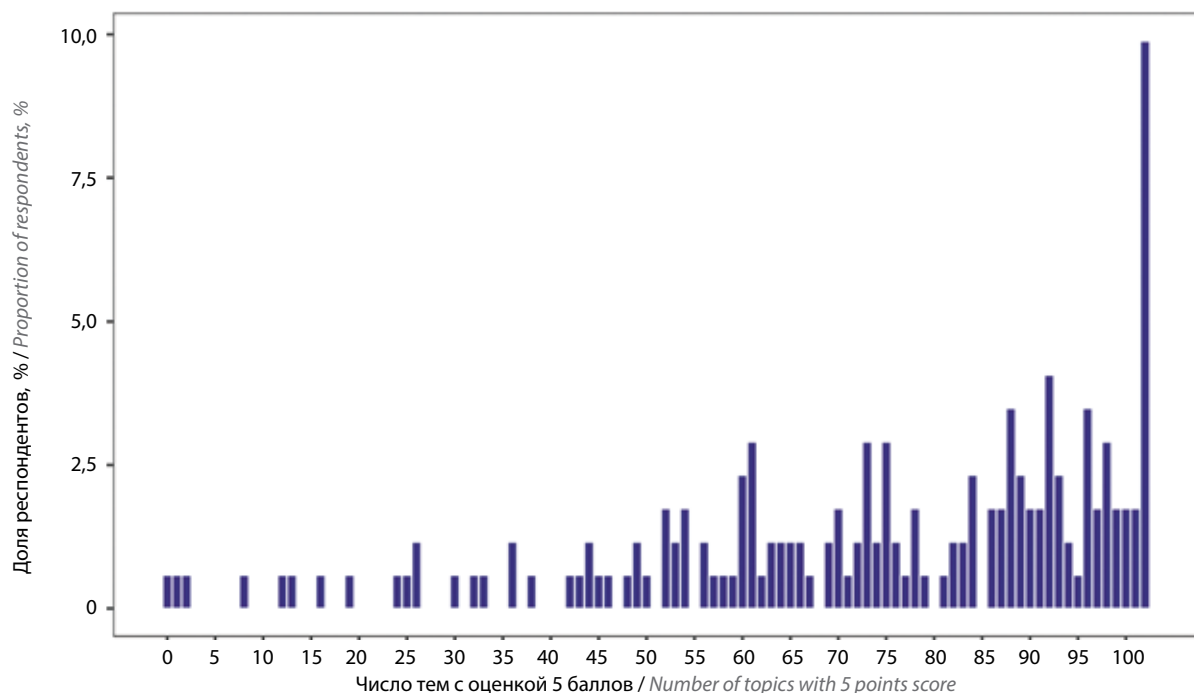


Рис. 3. Распределение респондентов по числу тем, которым присвоена оценка 5 баллов
Fig. 3. Distribution of respondents by the number of topics that were assigned a five points score

Наиболее разнородные оценки отмечены у тем раздела 1 (организация гематологической службы) и раздела 8 (практика), что подтверждает необходимость гибкого подхода к подаче соответствующего материала.

Для оценки общего уровня восприятия структуры программы определено число тем, которым респонденты присвоили 5 баллов (рис. 3). Это позволяет оценить не только отношение к отдельным разделам, но и общее впечатление о содержательной насыщенности плана программы.

Большинство респондентов (около 60 %) отметили в качестве приоритетных более 90 из 110 тем, что свидетельствует о высоком уровне согласованности мнений по поводу актуальности программы и необходимости включения подавляющего большинства тем. В то же время наличие подгруппы респондентов, присвоившей максимальную оценку только 40–70 темам, указывает на критическую оценку насыщенности учебного плана и/или ограниченный доступ к ряду технологий и методов диагностики и лечения, отраженных в программе.

Таким образом, представленные результаты не только подтверждают высокую базовую релевантность предложенного учебного плана, но и указывают на важные направления оптимизации тех модулей, у которых отмечена выраженная поляризация мнений специалистов. Эти данные служат основой для обсуждения реализации программы с учетом различий в клиническом опыте, образовательных потребностях и условиях профессиональной работы обучающихся.

Региональные и институциональные различия в восприятии содержания программы. Поскольку программа ПП ориентирована на широкую аудиторию специали-

тов, работающих в разных условиях практического здравоохранения, важным условием получения аналитических выводов послужило выявление различий в восприятии содержания программы в зависимости от вида и типа медицинской организации и территориальных особенностей субъектов России.

Наивысшие средние оценки (>4,5 балла) по разделам и темам учебного плана зафиксированы в национальных медицинских исследовательских центрах, онкологических диспансерах, федеральных центрах и городских больницах, что связано с наличием развитой клинко-диагностической инфраструктуры, высокой концентрацией квалифицированных специалистов и широким спектром медицинской практики – от квалифицированного этапа первичной диагностики до оказания высокоспециализированной, высокотехнологичной медицинской помощи. В амбулаторно-поликлинических учреждениях и клинко-диагностических центрах средние значения по ряду разделов ниже, однако клинические и практико-ориентированные модули (разделы 4–6) сохраняли высокую значимость независимо от типа организации (рис. 4).

По результатам анализа распределения средних значений по регионам интегральные показатели >4,5 балла с высокими значениями по большинству разделов отмечены в Центральном, Уральском, Сибирском, Дальневосточном и Приволжском федеральных округах (рис. 5). Среди лидеров – как центральные, так и удаленные территории, что косвенно свидетельствует о том, что качество восприятия учебного плана программы ПП напрямую не зависит от территориального положения.

Результаты сопоставления данных с информацией о состоянии гематологической службы России

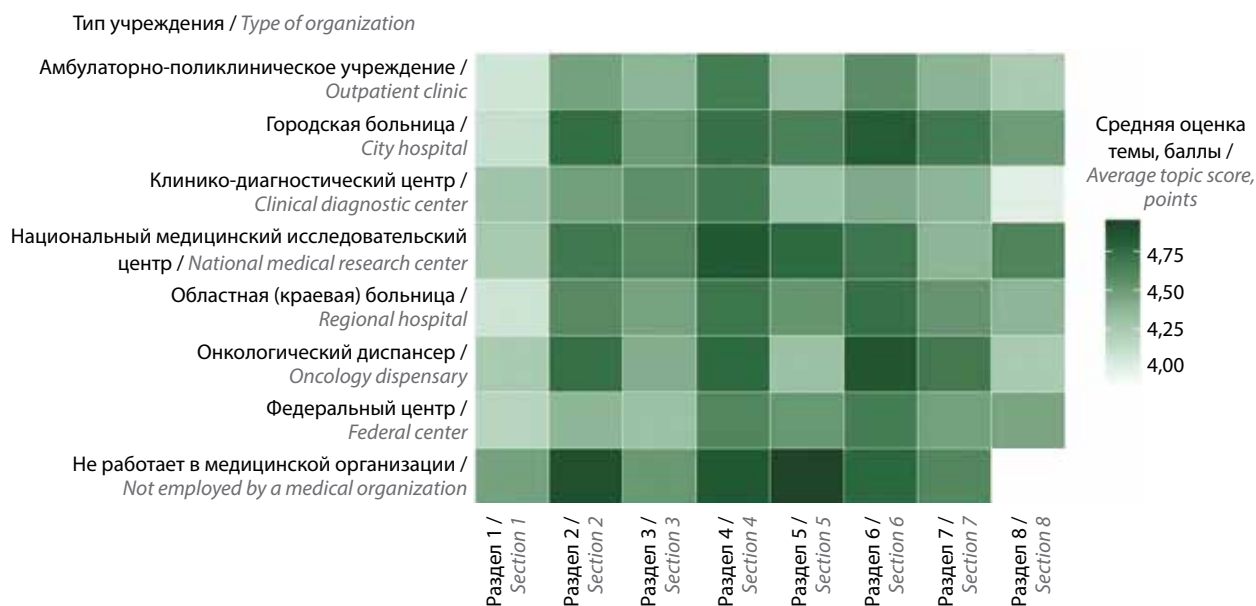


Рис. 4. Распределение средних оценок разделов учебного плана в зависимости от типа медицинской организации

Fig. 4. Distribution of curriculum sections average scores depending on the type of medical organization

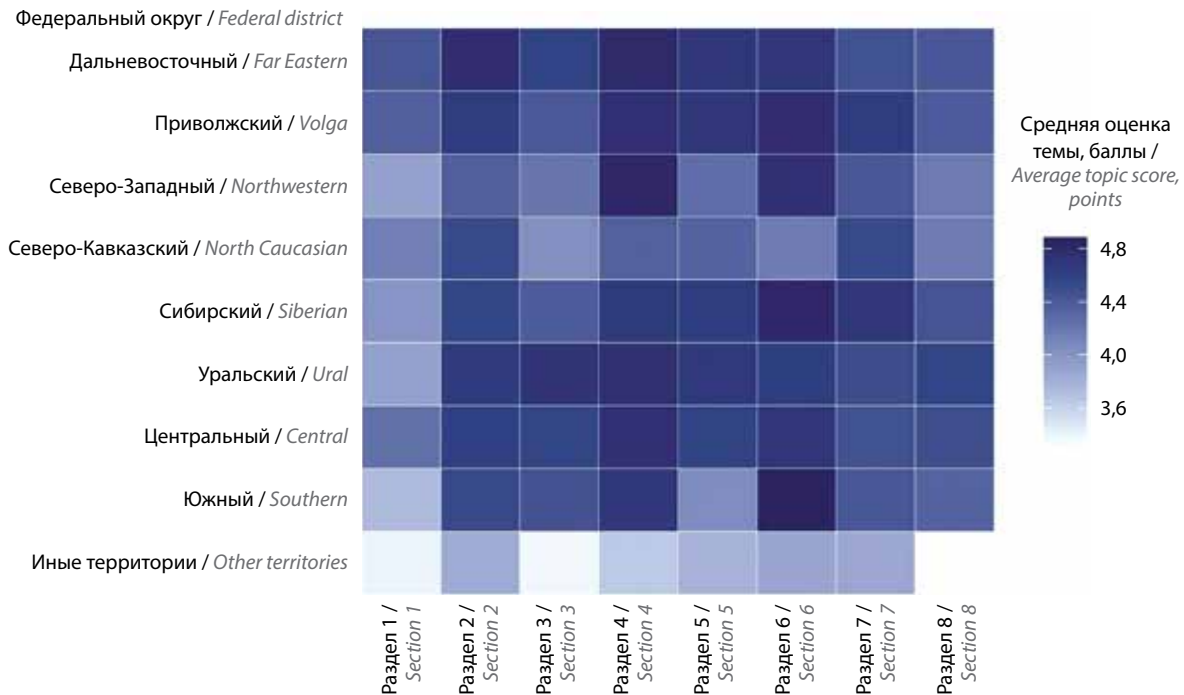


Рис. 5. Распределение средних оценок разделов учебного плана по федеральным округам
Fig. 5. Distribution of curriculum sections average scores by federal districts

показали, что высокие средние оценки в большинстве случаев отражают высокую мотивацию респондентов к обучению и освоению новых дисциплин и чаще встречаются в регионах с развитой инфраструктурой, отработанной маршрутизацией пациентов и удовлетворительным кадровым обеспечением/потенциалом, таких как ряд субъектов Центрального и Приволжского федеральных округов [2]. В то же время в регионах с более низкими средними оценками, вероятно, существуют дополнительные факторы, ограничивающие восприятие программы. По данным НМИЦ гематологии, в отдельных субъектах России сохраняются недостаточно развитая инфраструктура гематологической службы, дефицит профильных специалистов, ограниченные возможности лабораторно-диагностического обеспечения, а также не сформирована система эффективной маршрутизации пациентов [12]. Эти условия могут снижать как доступность, так и результативность образовательных инициатив.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ключевые клинические разделы 4–6 стабильно получают высокие оценки во всех федеральных округах, что подтверждает их универсальную значимость (см. рис. 5). В то же время различия в уровне организации гематологической службы между регионами указывают на необходимость адаптации учебного плана.

Профессиональная роль и преподавательская деятельность как факторы, влияющие на восприятие программы обучения. Помимо региональных и институциональных особенностей, важными факторами, потенциально влияющими на восприятие содержания учебной программы, являются профессиональная роль

респондента и его вовлеченность в образовательный процесс. Разные категории специалистов (практикующие врачи, врачи-руководители, преподаватели вузов) могут иметь различную точку зрения на приоритетность тех или иных тем в зависимости от опыта, сферы деятельности и ответственности, целевых задач. Для выявления этих различий проанализированы оценки разделов учебного плана ПП с учетом профессионального статуса и участия респондентов в образовательном процессе. Врачи-гематологи и врачи с административной функцией ставили более высокие и согласованные оценки, особенно клиническим и организационным разделам (разделы 3–6), что отражает активную вовлеченность данных специалистов в повседневную практику и управленческие процессы. Специалисты, не работающие в практическом здравоохранении, напротив, отметили меньшую значимость организационных блоков и блоков, посвященных интенсивной терапии (рис. 6).

Преподаватели, как и ожидалось, ставили более высокие оценки большинству разделов, особенно в отношении тем, которые направлены на формирование профессиональных компетенций. Это может свидетельствовать о высокой мотивационной вовлеченности в образовательный процесс и осознании актуальности содержания учебного плана программы ПП (рис. 7).

Таким образом, профессиональная роль и участие в преподавании в вузах могут оказывать влияние на характер восприятия содержания учебного плана. При этом наблюдалось единообразие мнений по большинству разделов вне зависимости от ролевой позиции респондента.

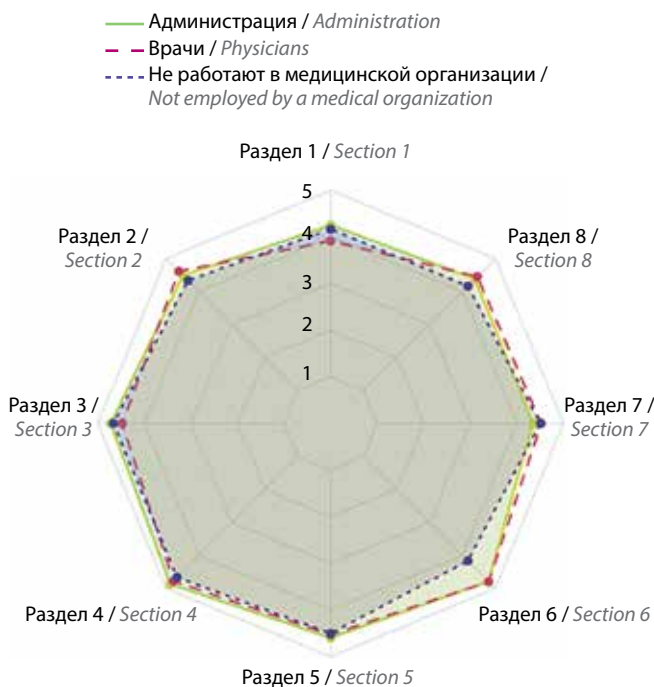


Рис. 6. Профессиональные портреты: распределение средних оценок разделов программы среди врачей, администраторов и специалистов вне системы здравоохранения

Fig. 6. Professional portraits: distribution of program sections average scores among physicians, administrators, and professionals outside the healthcare system

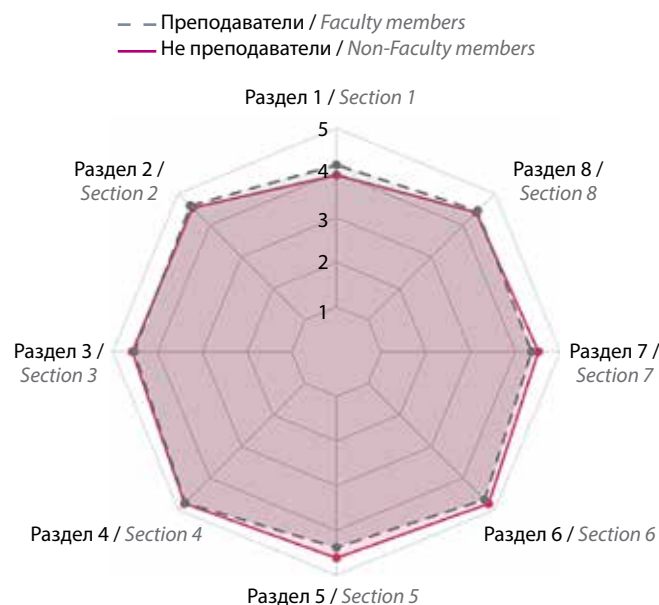


Рис. 7. Образовательные портреты: средние оценки разделов программы среди преподавателей и тех, кто не занимается образовательной деятельностью

Fig. 7. Educational portraits: program sections average scores among faculty and non-faculty members

Влияние возраста и стажа на восприятие структуры программы. Возраст и стаж медицинской деятельности — важные социально-профессиональные характеристики, определяющие как накопленный клинический

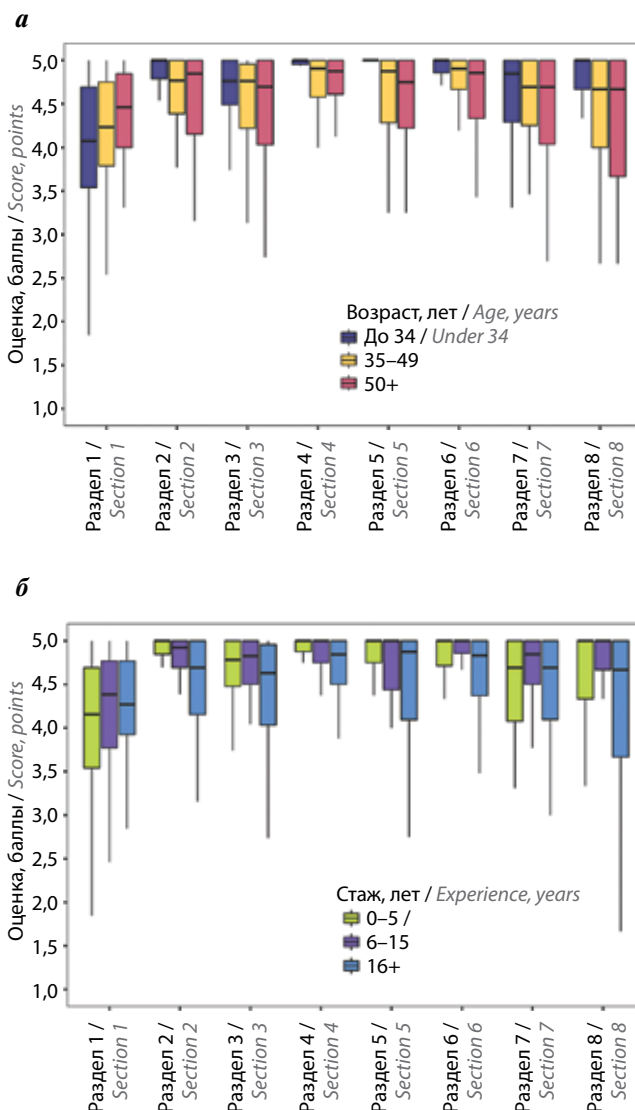


Рис. 8. Распределение оценок содержанию разделов программы в зависимости от возраста (а) и стажа работы (б) респондентов

Fig. 8. Distribution of program sections content scores by age groups (a) and work experience (b) of respondents

опыт, так и образовательные потребности специалистов. программы в зависимости от возраста и стажа работы (рис. 8).

Во всех тематических блоках медианные оценки экспертов оставались высокими независимо от возраста и профессионального опыта респондентов. При этом прослеживались устойчивые закономерности в образовательных приоритетах: по клиническим и прикладным разделам (2, 4, 5, 6, 8) получены более высокие баллы от молодых специалистов и врачей с меньшим стажем, тогда как организационный блок (раздел 1) выше оценили более опытные и старшие по возрасту коллеги.

Отмеченные различия между группами респондентов имеют логичное объяснение. Молодые врачи и специалисты с небольшим стажем выше оценивают практико-ориентированные модули, что, вероятно,

связано с недостатком клинического опыта и потребностью в отработке алгоритмов ведения пациентов. Более опытные коллеги, напротив, придают большее значение организационным и фундаментальным аспектам, отражая накопленный опыт системного подхода, комплексной работы, планирования стратегических направлений в гематологии. Подобные поколенческие различия в образовательных приоритетах описаны и в исследованиях, посвященных медицинскому образованию: в них отмечается, что молодые специалисты чаще ориентированы на развитие практических навыков, а врачи с большим стажем — на углубление и систематизацию знаний [13–16]. Таким образом, выявленные различия не снижают общей согласованности восприятия программы, а, напротив, указывают на ее универсальность и необходимость адаптивной подачи отдельных модулей для разных целевых групп [17–19].

Качественный анализ открытых комментариев

Дополнительно проведен анализ комментариев, оставленных респондентами в произвольной форме в ходе опроса. Несмотря на отсутствие предложений о включении новых тем, высказанные мнения позволили глубже понять восприятие содержания структуры учебного плана, а также подтвердили его актуальность.

Особое внимание респонденты уделили разделу 1 (организационные аспекты в гематологии), что коррелирует с наибольшей вариативностью оценок по этому блоку в количественном описательном анализе. Участники опроса отмечали высокую значимость тем, связанных с маршрутизацией пациентов, получением непрерывного медицинского образования, структурой оказания медицинской помощи на различных уровнях. Вместе с тем отмечалась разная готовность вовлечения респондентов в данный раздел: для одних он представлялся очевидным и мог быть освоен самостоятельно, для других — требовал обсуждения в формате моделирования управленческих ситуаций или онлайн-модулей с аналитическими заданиями.

Также значительное число комментариев отмечено в разделе 6 (интенсивная и сопроводительная терапия). Вероятно, это обусловлено практической реальностью: гематология — медицина критических состояний. Таким образом, включение этого раздела в учебный план отражает реальную клиническую потребность в формировании устойчивых навыков и алгоритмов, клинического мышления и психологической готовности к частым ургентным ситуациям.

В разделе, посвященном диагностике (раздел 3), наиболее часто обсуждали важность грамотной и адекватной интерпретации результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, от получения которых напрямую зависят выбор специфической терапии и долгосрочные результаты современного высокоэффективного лечения. Приоритетом для врачей-гематологов являлись не только знания общих

принципов обследования пациента и проведения исследований, но и способность практического восприятия этапов лабораторных исследований, сущностных вариативных различий, необходимости аналитических суждений, профессионального доверия в применении результатов исследований в повседневной работе. Это подтверждает целесообразность использования клинических разборов, интерактивных упражнений и других симуляционных инструментов в обучении врачей.

В ряде отзывов отмечена важность сохранения в программе тем, касающихся редких гематологических заболеваний. В условиях региональной практики такие случаи зачастую оказываются диагностически и организационно сложными. Поэтому рассмотрение редких нозологий заслуживает повышенного внимания в рамках системной подготовки либо в формате кратких специальных модулей или обзорных семинаров.

Раздел 4 (заболевания системы крови) поддержан практически всеми респондентами. Однако комментарии в основном касались тем, сопряженных с иммунологическими аспектами патогенеза и новыми методами лечения, включая CAR-T-терапию. Несмотря на то что эти технологии пока доступны ограниченному числу центров, включение их в учебный план в качестве ознакомительного компонента является важным ориентиром для будущей практики.

Наконец, в комментариях отмечались готовность и необходимость врачей-гематологов к ведению беременных пациенток с гематологическими синдромами и заболеваниями, особенно часто встречающимися анемиями и коагулопатиями. Это подчеркивает потребность в междисциплинарном взаимодействии, особенно в первичном звене и стационарах общего профиля.

Таким образом, полученные данные количественных оценок и качественного анализа опроса экспертов позволяют не только обосновать приоритетность ключевых клинических тематик, но и выявить зоны, требующие методической доработки и вариативности при внедрении предлагаемого учебного плана и его наполненности в программу ПП по специальности «гематология».

Практические рекомендации по внедрению и адаптации учебного плана в учреждениях профессиональной переподготовки по профилю «гематология»

По результатам анализа количественных и качественных данных опроса врачей-гематологов сформулирован ряд практических рекомендаций, направленных на эффективное внедрение предложенного учебного плана:

- 1) Сохранение и приоритетная проработка ключевых клинических модулей:
 - разделы о заболеваниях системы крови и интенсивной и сопроводительной терапии должны

оставаться концептуальным ядром программы. Разделы об иммуногематологии, молекулярно-генетических методах диагностики и мониторинга, редких нозологиях, междисциплинарном взаимодействии, CAR-T-клеточной терапии (даже в ознакомительном формате) также должны быть включены в программу;

- для всех категорий слушателей целесообразно обеспечить углубленное изучение алгоритмов диагностики и лечения, использование клинических разборов и симуляционных технологий;
- необходима гибкость подачи материалов организационно-методического блока (раздел 1);
- для специалистов федеральных центров следует сделать акцент на стратегическом планировании и внедрении новых технологий в субъектах России в рамках межрегионального и междисциплинарного взаимодействия, интеграции с системой непрерывного медицинского образования;
- для врачей региональных и городских учреждений следует усилить практическую часть через моделирование прикладных клинико-организационных ситуаций;
- для молодых специалистов следует подготовить интерактивные задания, обеспечивающие базовое понимание нормативных требований и регламентов.

2) Адаптация для специалистов субъектов России:

- в субъектах с развитой инфраструктурой и кадровой обеспеченностью гематологической службы возможно расширить модули по высокотехнологичным видам оказания медицинской помощи по профилю «гематология», CAR-T-клеточной терапии, редким нозологиям и междисциплинарным подходам;
- в субъектах с ограниченными ресурсами целесообразно уделить большее внимание базовым стандартам диагностики и лечения, маршрутизации, включая дистанционные телемедицинские формы взаимодействия с федеральными центрами.

3) Методические подходы к повышению эффективности обучения:

- очный формат обучения с использованием логически выстроенного и последовательного мо-

дульного принципа с включением проблемно ориентированного обучения с демонстрацией клинических примеров;

- контроль качества обучения с регулярным сбором информации и ее обработкой в целях получения своевременной обратной связи для динамической корректировки образовательного процесса.

Заключение

Полученные результаты убедительно подтверждают необходимость обновления учебного плана программы ПП по специальности «гематология». Предложенная модель учебного плана соответствует выявленным потребностям профессионального сообщества и устраняет ключевые методические пробелы, характерные для действующих программ ПП. Новый учебный план может быть рекомендован для создания типовой образовательной программы ПП по специальности «гематология». Модульный принцип построения программы позволяет:

- учитывать специфику клинического профиля и ресурсов учреждения;
- адаптировать глубину проработки материала под потребности разных категорий слушателей;
- обеспечивать баланс между стандартизацией содержания и индивидуализацией образовательных траекторий.

Реализация данного учебного плана программы ПП в образовательных и научных организациях позволит повысить качество подготовки врачей-специалистов, укрепить кадровый потенциал гематологической службы и обеспечить внедрение современных клинических и диагностических практик в системе здравоохранения.

Результаты настоящего исследования легли в основу создания типовой программы ПП по специальности «гематология».

Перспективные направления дальнейшей работы: апробация нового учебного плана в реальных условиях в типовых образовательных программах, оценка его эффективности по результатам освоения и клинической деятельности выпускников, а также масштабирование разработанной методологии на другие медицинские специальности.

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

1. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 № 273-ФЗ (последняя редакция). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/ (дата обращения: 15.01.2026)
Federal Law No. 273-ФЗ of December 29, 2012 "On Education in the Russian Federation" (latest revision). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/ (accessed January 15, 2026) (In Russ.)
2. Приказ Минобрнауки России от 24.03.2025 № 266 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам» (зарегистрировано в Минюсте России 22.04.2025 № 81928). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_503832/ (дата обращения: 15.01.2026)
Order of the Ministry of Education and Science of Russia dated March 24, 2025 No. 266 "On approval of the Procedure for organizing and implementing educational activities under additional professional programs" (registered with the Ministry of Justice of Russia on April 22, 2025 No. 81928). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_503832/ (accessed January 15, 2026) (In Russ.)
3. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 206н (ред. от 19.02.2024) «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» (зарегистрировано в Минюсте России 01.06.2023 № 73677). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_448626/ (дата обращения: 15.01.2026)
Order of the Ministry of Health of Russia dated May 2, 2023, No. 206n (as amended on February 19, 2024) "On approval of Qualification requirements for medical and pharmaceutical workers with higher education" (registered with the Ministry of Justice of Russia on June 1, 2023, No. 73677). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_448626/ (accessed January 15, 2026) (In Russ.)
4. Приказ Минтруда России от 11.02.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог» (зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2019 № 53998). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319925/3fd100da7ba1cac9586e2165963e029ffb73f66c/ (дата обращения: 15.01.2026)
Order of the Ministry of Labor of Russia dated February 11, 2019, No. 68n, "On approval of the Professional standard 'Hematologist'" (registered with the Ministry of Justice of Russia on March 7, 2019, No. 53998). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319925/3fd100da7ba1cac9586e2165963e029ffb73f66c/ (accessed January 15, 2026) (In Russ.)
5. Федеральный закон от 28.02.2025 № 28-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_499990/ (дата обращения: 29.01.2026)
Federal Law No. 28-ФЗ of February 28, 2025, "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation." Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_499990/ (accessed January 29, 2026) (In Russ.)
6. Приказ Минобрнауки России от 30.06.2021 № 560 (ред. от 19.07.2022) «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.29 Гематология» (зарегистрировано в Минюсте России 28.07.2021 № 64402). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_391740/ (дата обращения: 29.01.2026)
Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated June 30, 2021, No. 560 (as amended on July 19, 2022) "On approval of the Federal State Educational Standard for Higher Education — Training of highly qualified personnel in residency programs in specialty 31.08.29 Hematology" (registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on July 28, 2021, No. 64402). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_391740/ (accessed on January 29, 2026) (In Russ.)
7. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» (зарегистрировано в Минюсте России 05.04.2013 № 28018). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144940/c446ebac1a52d6c599063e89cb28d72c41b815a1/ (дата обращения: 29.01.2026)
Order of the Ministry of Health of Russia dated November 15, 2012, No. 930n, "On approval of the Procedure for providing medical care to the population in Hematology" (registered with the Russian Ministry of Justice on April 5, 2013, No. 28018). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144940/c446ebac1a52d6c599063e89cb28d72c41b815a1/ (accessed on January 29, 2026) (In Russ.)
8. Приказ Минздрава России от 12.12.2018 № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н» (зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 № 53256). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315537/ (дата обращения: 29.01.2026)
Order of the Ministry of Health of Russia dated December 12, 2018, No. 875n "On approval of the Procedure for the provision of medical care for diseases (conditions) treated with bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation and amendments to the Procedure for the provision of medical care in Surgery (Transplantation of Human Organs and (or) Tissues), approved by Order of the Ministry of Health of Russia dated October 31, 2012 No. 567n" (registered with the Ministry of Justice of Russia on January 9, 2019 No. 53256). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315537/ (accessed January 29, 2026) (In Russ.)
9. Приказ Минздрава России от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология» (зарегистрировано в Минюсте России 27.11.2020 № 61123). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_369099/ (дата обращения: 29.01.2026)
Order of the Ministry of Health of Russia dated October 28, 2020, No. 1170n, "On approval of the Procedure for providing medical care to the population in Transfusiology" (registered with the Russian Ministry of Justice on November 27, 2020, No. 61123). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_369099/ (accessed January 29, 2026) (In Russ.)
10. European Hematology Curriculum. 2023. Available at: <https://ehaweb.org/app/uploads/2025/05/European-Hematology-Curriculum-2023.pdf> (accessed January 15, 2026)
11. Ковригина А.М., Балаянц В.А., Мельникова М.В. и др. Пятилетний опыт работы референс-центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по дифференциальной диагностике опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2025;18(4):293–304.
DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-293-304
Kovrigina A.M., Balayants V.A., Melnikova M.V. et al. The 5-year experience of the reference center for differential diagnosis of hematology lymphoid tumors based at the National Research Center for Hematology. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2025;18(4):293–304. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-293-304

12. Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В. и др. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2022;15(1):1–15.
DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
Parovichnikova E.N., Garmaeva T.T., Lazareva O.V. et al. A rationale for a new operational integrated quality and efficiency index for assessing the performance of hematological services in constituent entities of the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(1):1–15. (In Russ.).
DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15
13. Rotman B.M., Caddick Z.A., Nokes-Malach T.J., Fraundorf S.H. Cognitive perspectives on maintaining physicians' medical expertise: I. Reimagining maintenance of certification to promote lifelong learning. Cogn Res 2023;8(1):46.
DOI: 10.1186/s41235-023-00496-9
14. Marker S., Mohr M., Østergaard D. Simulation-based training of junior doctors in handling critically ill patients facilitates the transition to clinical practice: an interview study. BMC Med Educ 2019;19(1):11. DOI: 10.1186/s12909-018-1447-0
15. Peña A. The Dreyfus model of clinical problem-solving skills acquisition: a critical perspective. Med Educ Online 2010;15(1):4846. DOI: 10.3402/meo.v15i0.4846
16. Hayden C., Raidan J., Rees J., Oswal A. Understanding junior doctors' experiences of teaching on the acute take: a qualitative study. BMC Med Educ 2021;21(1):383.
DOI: 10.1186/s12909-021-02815-4
17. Джулакян У.Л., Бойко Н.В., Менделеева Л.П. и др. Практико-ориентированное обучение как способ повышения качества медицинской помощи. Гематология и трансфузиология 2024;69(2_S1):205–6.
Dzhulakyan U.L., Boyko N.V., Mendeleeva L.P. et al. Practice-oriented training as a way to improve the quality of medical care. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology 2024;69(2_S1):205–6. (In Russ.).
18. Джулакян У.Л., Бойко Н.В., Коробкова А.А. и др. Стандартизация медицинского образования как основа подготовки квалифицированных медицинских кадров с целью оказания качественной медицинской помощи. Гематология и трансфузиология 2024;69(2_S1):207.
Dzhulakyan U.L., Boyko N.V., Korobkova A.A. et al. Standardization of medical education as a basis for training qualified medical personnel to provide high-quality medical care. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology 2024;69(2_S1):207 (In Russ.).
19. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Джулакян У.Л. и др. Кадровое обеспечение гематологической службы Российской Федерации. Гематология и трансфузиология 2023;68(4):456–471.
DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471
Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Julhakyan H.L. et al. Staffing of the hematology service of the Russian Federation. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2023;68(4):456–71. (In Russ.).
DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471

Вклад авторов

У.Л. Джулакян: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение текста статьи;
А.А. Кравцова, Н.В. Бойко, А.А. Коробкова: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;
Т.Ц. Гармаева: анализ и интерпретация данных;
Е.Н. Паровичникова: окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

H.L. Julhakyan: concept and design development, providing of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
A.A. Kravtsova, N.V. Boyko, A.A. Korobkova: providing of research materials, data analysis and interpretation;
T.Ts. Garmaeva: data analysis and interpretation;
E.N. Parovichnikova: final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

У.Л. Джулакян / H.L. Julhakyan: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
А.А. Кравцова / A.A. Kravtsova: <https://orcid.org/0009-0003-8861-9106>
Т.Ц. Гармаева / T.Ts. Garmaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9513-7100>
Н.В. Бойко / N.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0002-5304-2672>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.



Памяти профессора Веры Борисовны Ларионовой

In memory of Professor Vera Borisovna Larionova

03.09.1951–10.08.2026

10 августа 2026 г. на 75-м году жизни скончалась доктор медицинских наук, профессор Вера Борисовна Ларионова, посвятившая 46 лет работе в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В 1975 г. В.Б. Ларионова поступила в клиническую ординатуру, а в 1978 г. — в аспирантуру Онкологического научного центра АМН СССР, где развивала направление сопроводительной терапии при злокачественных опухолях. В 1983 г. она защитила кандидатскую диссертацию, а в 1991 г. — докторскую диссертацию на тему «Использование антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии у больных раком легкого». Вера Борисовна воспитала плеяду талантливых учеников, была автором более 230 научных публикаций. В 2000 г. она получила ученое звание профессора.

Долгое время В.Б. Ларионова работала в отделении реанимации и интенсивной терапии, трансплантации костного мозга, а с 2002 г. — в отделении химиотерапии гемобластозов, где стояла у истоков направления сопроводительной терапии при проведении интенсивного противоопухолевого лекарственного лечения сложных пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови. Профессор В.Б. Ларионова активно внедряла передовые научные разработки по сопроводительному лечению в деятельность онкогематологической клиники, консультировала пациентов в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина, а также в других федеральных и региональных клиниках России. Вера Борисовна была одним из основателей Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) и являлась автором справочного руководства «Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии», изданного под эгидой RASSC.

С 2018 г. В.Б. Ларионова работала в научном медицинском журнале «Онкогематология» в должности ответственного секретаря.

5 апреля 2021 г. за заслуги в области здравоохранения и в связи с 70-летием со дня основания НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина В.Б. Ларионова была удостоена Благодарности Президента Российской Федерации.

Вера Борисовна навсегда останется в наших сердцах как исключительно порядочный и доброжелательный человек, настоящий профессионал, верный делу лечения больных.

*Редакционная коллегия, авторы и читатели
журнала «Онкогематология», коллеги и друзья*

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу timurvaliev@mail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

МИНДЖУВИ®

тафаситамаб 200 мг

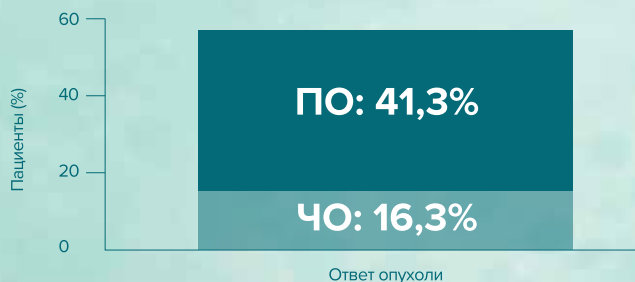
ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ

у взрослых пациентов с Р/Р ДВКЛ, не подходящих для ауто-ТГСК, получивших комбинацию Минджуви® + леналидомид во 2 ЛИНИИ



Исследование L-MIND: долгосрочный противоопухолевый ответ на комбинацию МИНДЖУВИ® + леналидомид* при Р/Р ДВКЛ

Наилучшая ЧОО составила 57,5%, включая ПО у 41,3% пациентов**



- ▶ **Первичная цель**
57,5% ЧОО
(n=80; 95% ДИ: 45,9-68,5)
- ▶ **Вторичная цель**
Медиана ДО не достигнута
(n=80; 95% ДИ: 33,8-НД)

МИНДЖУВИ® + леналидомид — длительная медиана ОВ у взрослых пациентов с Р/Р ДВКЛ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК***

- ▶ **Медиана ОВ: 33,5 мес.**
(95% ДИ: 18,3-НД) при медиане наблюдения 65,6 мес.
- ▶ **Медиана ВБП: 11,6 мес.**
(95% ДИ: 5,7-45,7) при медиане наблюдения 45,6 мес.
- ▶ **Медиана ДО: не достигнута**
при медиане наблюдения 44 мес.
- ▶ **5-летняя длительность ПО достигнута у 80,7% пациентов** с полным ответом
(95% ДИ: 59,1-91,6)



*медиана наблюдения 44 мес. **по данным 5-летнего анализа, ***по данным регистрационного исследования L-MIND
ауто-ТГСК = трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП = выживаемость без прогрессирования, ДИ = доверительный интервал, ДВКЛ = диффузная В-крупноклеточная лимфома, ДО = длительность ответа; ОВ = общая выживаемость, ПО = полный ответ, Р/Р = рецидив/рефрактерная, ЧО = частичный ответ, ЧОО = частота объективного ответа
Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Минджуви® можно отсканировать QR-код и перейти по ссылке. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Минджуви® ЛП-№(015103)-(РГ-РУ) от 02.06.2026 г. Данный материал разработан компанией ООО «Сви́кс Хэлскеа». Минджуви® и логотип Минджуви® являются зарегистрированными товарными знаками Инсайт. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. PM-RU-2026-9-6370, сентябрь 2026
105064, Москва, Земляной Вал 9, БЦ Ситидел, 9 этаж
russia.info@swixxbiopharma.com

Swixx Healthcare
ООО «Сви́кс Хэлскеа»

