

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Бессмертный Д.К.*, Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Куликов С.М., Афанасов А.О., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Достижение полной ремиссии и увеличение бессобытийной выживаемости является приоритетной задачей химиотерапевтического лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Возможным способом сохранения полной ремиссии является поддерживающая терапия.

Цель работы — сравнение двух вариантов поддерживающего лечения («5+5» и «6-MP + Mtx») у больных ОМЛ в первой полной ремиссии после завершения программы индукции и консолидации.

Материалы и методы. В одноцентровое рандомизированное исследование с 2017 по 2021 г. были включены 34 больных ОМЛ. Медиана возраста 36 (18–56) лет, соотношение мужчин к женщинам 18:16. После завершения индукции и консолидации проводили рандомизацию на разные ветки поддерживающей химиотерапии: «5+5» (цитарабин 50 мг/м² 2 р/сут, меркаптоурин 60 мг/м² дни 1–5, суммарно 6 курсов) — первая группа рандомизации (18 больных), и «6-MP + Mtx» (6-меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно, метотрексат 15 мг/м² раз в неделю) — вторая группа рандомизации (16 больных). Поддерживающую терапию проводили до полного завершения лечения, выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), развития рецидива или смерти больного.

Результаты. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) в группе «5+5» составила 93%, в группе «6-MP + Mtx» 68% ($p = 0,0814$). Летальность в обеих группах была связана с осложнениями в посттрансплантационном периоде. Фактическая ОВ и расчетная, т.е. без выполнения алло-ТГСК, не отличались. Факт выполнения алло-ТГСК не влиял существенно на эффективность поддерживающей терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 66% в группе «5+5» и 63% в группе «6-MP + Mtx» ($p = 0,42$). С момента рандомизации у 8 (24%) больных развился рецидив, 1 больная умерла от осложнений после алло-ТГСК.

Заключение. При лечении по программам поддерживающей терапии «5+5» и «6-MP + Mtx» достигнуты близкие ОВ и БРВ. При проведении химиотерапии по программе «5+5» требуется госпитализация в дневной стационар. Схема «6-MP + Mtx» обладает схожей эффективностью, однако весь период лечения может быть проведен амбулаторно в течение 24 мес. по сравнению с 6 мес. при использовании схемы «5+5». Выбор схемы поддерживающей терапии по программе «5+5» является оптимальным с точки зрения качества жизни больных.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, поддерживающая терапия, алло-ТГСК

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бессмертный Д.К., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Куликов С.М., Афанасов А.О., Паровичникова Е.Н. Сравнение эффективности поддерживающей химиотерапии у больных острыми миелоидными лейкозами. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):285–295. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-285-295>

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SUPPORTIVE CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Bessmertny D.K.*; Lukyanova I.A., Troitskaya V.V., Fidarova Z.T., Kashlakova A.I., Kulikov S.M., Afanasov A.O., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Achieving complete remission and prolonging event-free survival is the primary task of chemotherapeutic treatment for patients with acute myeloid leukemia (AML). Supportive therapy is a possible way to maintain complete remission.

Aim: to compare two variants of supportive treatment (5+5 and 6-MP + Mtx) in patients with AML in the first complete remission after completion of the induction and consolidation programs.

Materials and methods. The single-center randomized study included 34 AML patients treated from 2017 to 2021. The median age was 36 (18–56) years, the ratio of men to women was 18:16. After completing the induction and consolidation program, randomization was performed for different branches of supportive chemotherapy: 5+5 (cytarabine 50 mg/m² 2 times/day, mercaptopurine 60 mg/m² days 1–5, a total of 6 courses) — first group (18 patients), and 6-MR + Mtx (6-mercaptopurine 50 mg/m² daily, methotrexate 15 mg/m² once/week) — second (16 patients). Courses of maintenance therapy were conducted until the total completion of treatment, the implementation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), the development of relapse, or death of the patient.

Results. The two-year overall survival in the 5+5 group was 93 %, in 6-MP + Mtx group 68 % ($p = 0.0814$). Mortality in both groups was associated with complications in the post-transplant period. The actual OS and the hypothetical one — without performing allo-HSCT, did not differ. Thus, the fact of performing allo-HSCT does not affect the effectiveness of maintenance therapy courses. The two-year disease-free survival rate (DFS) was 66 % in the 5+5 group and 63 % in the 6-MP + Mtx group ($p = 0.42$). From the time of randomization, 8 patients (24 %) have relapsed and 1 patient died from complications after allo-HSCT.

Conclusion. During treatment under the maintenance therapy programs 5+5 and 6-MP+Mtx, similar OS and RFS were achieved. During 5+5 program, hospitalization in a day hospital is required. The 6-MP+Mtx program has similar effectiveness, however, the entire period of supportive treatment can be carried out on an outpatient basis but lasts 24 months compared to 6 months when using the 5+5 program. The choice of maintenance therapy according to the 5+5 program is optimal from the point of view of the quality of life of patients.

Keywords: acute myeloid leukemia, maintenance therapy, allo-HSCT

Financial disclosure: the study was performed without financial support.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bessmertny D.K., Lukyanova I.A., Troitskaya V.V., Fidarova Z.T., Kashlakova A.I., Kulikov S.M., Afanasov A.O., Parovichnikova E.N. Comparison of the effectiveness of supportive chemotherapy for patients with acute myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):285–295 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-285-295>

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний системы крови, характеризующаяся молекулярно-генетическим разнообразием. Молекулярно-генетический профиль в настоящее время лежит в основе стратификации больных на группы риска, выбора оптимальной схемы лечения, в том числе решения вопроса о необхо-

димости включения в программу лечения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Помимо исходных характеристик опухолевого клона, на выбор и коррекцию программы лечения оказывает влияние оценка чувствительности лейкемических клеток к химиотерапии. Поэтому определение минимальной остаточной болезни (МОБ)

в процессе лечения методами проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) является ключевым при принятии терапевтических решений [1].

Несмотря на успехи современной терапии ОМЛ, рецидивы развиваются у более чем 50 % больных. Возможными способами сохранения полной ремиссии являются алло-ТГСК и поддерживающая терапия [3–5]. Европейское общество по трансплантации костного мозга (European Society for Blood And Marrow Transplantation, EBMT) рекомендует выполнение алло-ТГСК всем больным ОМЛ из промежуточной и неблагоприятной групп риска по ELN в первой полной ремиссии [5]. К сожалению, в клинической практике не всем больным возможно выполнение алло-ТГСК по причине отсутствия совместимого донора стволовых клеток, тяжелого соматического статуса, отказа больного. Вопрос выбора дальнейшей тактики терапии у таких больных остается открытым.

Зарубежные протоколы лечения рассматривают проведение поддерживающей химиотерапии только определенным группам больных. Европейская сеть по изучению лейкозов (European LeukemiaNet — ELN) и Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендуют применение таргетных препаратов в качестве поддерживающей терапии при наличии соответствующих мутаций. Для больных из групп стандартного и неблагоприятного рисков, достигших ремиссии, но не подлежащих высокодозной терапии и алло-ТГСК, в качестве поддерживающей терапии рекомендован азациитидин в пероральной форме [1].

Необходимость проведения поддерживающей терапии после консолидации остается спорной. Большинство экспертов считает, что выбор такой опции зависит от характера терапии, проводимой на этапах индукции и консолидации ремиссии. В случаях, когда лечение было интенсифицировано на этапе консолидации ремиссии, проведение поддерживающей терапии может быть необязательным [6]. Российская исследовательская группа в исследовании «ОМЛ 06.06» оценила роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ. Согласно результатам этого исследования установлено преимущество поддерживающей терапии, причем именно после высокодозной консолидации: вероятность развития рецидива была выше у больных, которым не проводили поддерживающую терапию, и составила через 2,5 года 83 %, а в группе с поддерживающей терапией — 50 % ($p = 0,0667$) [7]. Таким образом, вопрос о необходимости проведения поддерживающей терапии всем больным вне зависимости от группы риска, особенно для больных, которым не запланирована алло-ТГСК, остается открытым. Также неясно, как выбрать оптимальные дозы и сочетания цитостатических препаратов для наиболее эффективного режима поддерживающей терапии.

Цель работы — сравнение двух вариантов поддерживающего лечения («5+5» и «6-МР + Мtx») у больных ОМЛ в первой полной ремиссии после завершения программы индукции и консолидации.

Материалы и методы

В одноцентровое пилотное рандомизированное исследование были включены 173 больных, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2021 гг. Все больные были пролечены согласно протоколу «ОМЛ-17» и «ОМЛ-17m» [8]. Из них 34 больных получали поддерживающую терапию и были включены в анализ. Медиана возраста больных составила 36 (18–56) лет, среди них было 18 мужчин и 16 женщин. Всем больным были выполнены морфологические, цитологические, цитогенетические и молекулярные исследования с целью верификации диагноза. Диагноз формировали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 [9], стратификация больных на группы риска — согласно ELN-2017 [10].

С 2017 по 2019 гг. 19 больных анализируемой группы получили лечение по протоколу «ОМЛ-2017»: первый курс индукции по программе «7+3» (цитарабин 200 мг/м^2 в виде постоянной инфузии, дни 1–7; даунорубицин 60 мг/м^2 , дни 1–3); второй курс индукции и один курс консолидации по программе «FLARIDA» (цитарабин $1,5 \text{ г/м}^2$, дни 1–5; флударабин 25 мг/м^2 , дни 1–5; идарубицин 8 мг/м^2 , дни 1 и 3). С начала 2019 г. протокол основного лечения был модифицирован, и больным ($n = 14$) выполняли 2 курса индукции по программе «7+3» и два курса консолидации по программе «FLAG» (цитарабин $1,5 \text{ г/м}^2$, дни 1–5 1 раз в сутки; флударабин 25 мг/м^2 , дни 1–5 1 раз в сутки, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг). Одной больной консолидация была выполнена по программе «7+3» и высокими дозами цитарабина, так как диагноз ОМЛ был установлен на фоне беременности.

Больные из групп благоприятного и промежуточного прогноза после завершения этапов индукции и консолидации были рандомизированы на два варианта поддерживающей терапии: на «5+5» (18 больных) и на «6-МР+Мtx» (16 больных). Рандомизацию больных выполняли перед началом поддерживающей терапии (рис. 1). Поддерживающие курсы «5+5» состояли из: цитарабин 50 мг/м^2 2 раза в сут; меркаптопурин 60 мг/м^2 , дни 1–5; суммарно 6 курсов (первая группа рандомизации), и «6-МР+Мtx»: 6-меркаптопурин 50 мг/м^2 ежедневно; метотрексат 15 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 2 лет (вторая группа). Поддерживающую терапию по схеме «5+5» выполняли в условиях дневного стационара, а «6-МР+Мtx» — амбулаторно. При развитии инфекционных осложнений больных госпитализировали.

У больных в двух группах рандомизации не обнаружено существенных отличий по количеству бластных

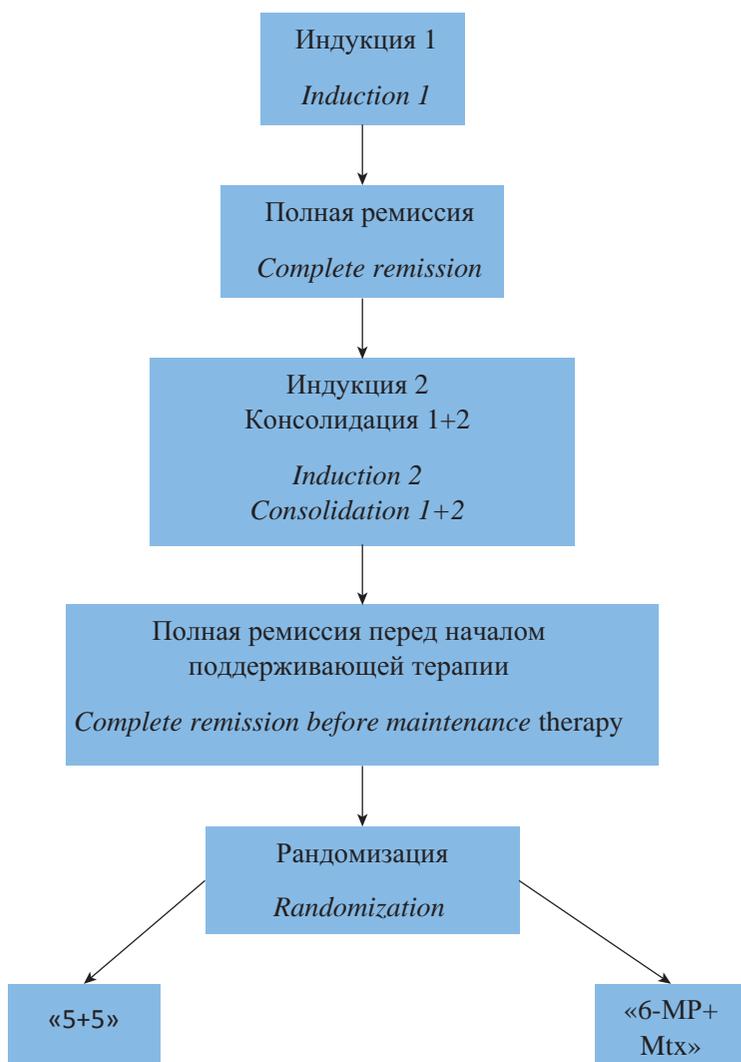


Рисунок 1 Схема рандомизации
Figure 1. Randomization scheme

клеток в костном мозге, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и по наличию нейрорлейкемии в дебюте. Большая часть больных из группы неблагоприятного риска была направлена на алло-ТГСК. Оставшиеся больные относились к группе благоприятного риска по «ELN-2017» [10]. Параметрические данные были представлены в виде средних значений или медианы. Существенных отличий в распределении больных по группам риска также не обнаружено (табл. 1).

Больным из групп промежуточного и неблагоприятного риска в период первой полной ремиссии предусматривали выполнение алло-ТГСК как одного из этапов терапии. Больным из группы благоприятного прогноза алло-ТГСК выполняли при персистенции МОБ после 4 курсов индукции и консолидации. При невозможности выполнения алло-ТГСК (отсутствие донора) больным проводили поддерживающее лечение. Больные были проанализированы по принципу «с намерением лечить», то есть анализ результатов исходил из ветки рандомизации, а не из объемов реально выполненных курсов поддерживающей терапии.

Некоторым из включенных больных изначально планировалось выполнение алло-ТГСК по завершении индукции и консолидации. Однако ввиду длительного поиска доноров стволовых клеток больные были также рандомизированы на поддерживающую терапию до выполнения алло-ТГСК. На разных ветках рандомизации было отмечено появление МОБ в период поддерживающей терапии, в связи с чем этим двум больным была выполнена алло-ТГСК после достижения второй полной ремиссии.

Статистический анализ. Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: частота достижения полных ремиссий после первого и второго курса, наличие или отсутствие мутаций *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, применение ингибиторов *FLT3*, количество проведенных курсов химиотерапии, представленных медианой, количество выполненных алло-ТГСК, а также медиана времени от момента рандомизации и до выполнения алло-ТГСК. Для описания и анализа данных использовали методы описательной статистики. Статистические параметры в группах сравнивали с помощью теста Вилкоксона для численных показателей и критерия Фишера для частотных показателей. Сравнение оценок Каплана – Майера общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) проводили с помощью лог-рангового теста. Интервал времени для оценок ОВ рассчитывали от даты первого дня терапии до даты смерти от любых причин, для БРВ – от момента достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больным. Для оценки влияния исследуемых факторов на показатели выживаемости применяли процедуры на основе модели пропорциональных рисков Кокса. Для статистической обработки данных использовали платформу SRplot (<http://www.bioinformatics.com.cn/srplot>) и процедуры статистического пакета программ SAS v9.4.

Результаты

Для оценки сбалансированности группы были сопоставлены по основным факторам, возможно влияющим на показатели выживаемости (табл. 2). Несмотря на некоторое различие в длительности и количестве курсов, существенных, статистически значимых отличий в обеих группах получено не было.

На первом этапе оценили ОВ в группах рандомизации. Двухлетняя ОВ после рандомизации в группе «5+5» составила 93 %, в группе «6-МР + Мtx» 68 % ($p = 0,081$). Статистически значимых отличий не установлено. Летальность больных в первой полной ремиссии в основном была обусловлена осложнениями посттрансплантационного периода, а не проводимой поддерживающей химиотерапией. Поэтому в анализ в качестве фактора было включено выполнение алло-ТГСК, и при необходимости выполняли поправку

Таблица 1. Характеристика групп больных
Table 1. Group characteristics

Параметры Parameters	Все больные, включенные в исследование All patients included in the study (n = 34)	Поддерживающая терапия Maintenance chemotherapy		P
		«5+5» (n = 18)	«6-MP + Mtx» (n = 16)	
Мужчины:женщины / Male:female	18:16	10:8	8:8	0,75
Возраст, годы Age, years	36 (18–56)	37,5 (19–56)	37 (18–53)	0,057
Бластные клетки в КМ на момент установки диагноза, % Blast cells in BM at the time of diagnosis, %	69,0 (5,6–90,0)	73,0 (5,6–92,0)	68,5 (6,8–96,8)	0,60
Нейролейкемия, % Neuroleukemia, %	5,8 % (n = 2)	5,5 % (n = 1)	6,25 % (n = 1)	0,93
ЛДГ в дебюте, ед/л Initial LDH, U/l	1090 (205–5295)	964 (205–2500)	1186 (451–5295)	0,082
Группы риска ELN-2017 / Risk groups ELN-2017				
Число больных из группы благоприятного риска Favorable	64 % (n = 22)	72,2 % (n = 13)	56,3 % (n = 9)	0,38
Число больных из группы промежуточного риска Intermediate	26 % (n = 9)	16,6 % (n = 3)	37,5 % (n = 6)	
Число больных из группы неблагоприятного риска Adverse	10 % (n = 3)	11,2 % (n = 2)	6,2 % (n = 1)	
Цитогенетический риск / Cytogenetic risk				
Число больных с благоприятным цитогенетическим риском Number of patients with favourable cytogenetic risk	26,5 % (n = 9)	22,3 % (n = 4)	31,3 % (n = 5)	0,56
Число больных с промежуточным цитогенетическим риском Number of patients with intermediate cytogenetic risk	70,5 % (n = 24)	72,3 % (n = 13)	68,8 % (n = 11)	
Число больных с неблагоприятным риском Number of patients with adverse cytogenetic risk	3 % (n = 1)	5 % (n = 1)	0	

Примечания: КМ — костный мозг, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
Notes: BM — bone marrow, LDH — lactate dehydrogenase.

Таблица 2. Результаты сравнения групп по ключевым параметрам
Table 2. Results of comparison groups by basic parameters

Параметры Parameters	Все больные, включенные в исследование All patients included in the study (n = 34)	Поддерживающая химиотерапия Maintenance chemotherapy		P
		«5+5» (n = 18)	«6-MP + Mtx» (n = 16)	
Число больных, достигших МОБ негативной ремиссии после первого курса Number of patients in MRD negative remission after first cycle	73,5 % (n = 25)	77,7 % (n = 14)	68,8 % (n = 11)	0,55
Число больных с МОБ негативной ремиссией после второго курса Number of patients in MRD negative remission after second cycle	79,4 % (n = 27)	83,3 % (n = 15)	75 % (n = 12)	0,14
Число больных с мутацией FLT3-ITD Number of patients with mutFLT3-ITD, %	17,6 % (n = 6)	8,8 % (n = 3)	8,8 % (n = 3)	0,8
Число больных с мутацией FLT3-TKD, % Number of patients with mutFLT3-TKD, %	17,6 (n = 6)	11,8 (n = 4)	5,8 (n = 2)	0,45
Число больных, у которых применили FLT3 ингибиторы Number of patients treated with FLT3 inhibitors	5,8 % (n = 2)	2,9 % (n = 1)	2,9 % (n = 1)	0,07
Медиана количества проведенных курсов Median number of maintenance cycles	3 (1-24)	3 (1–6)	4 (1–24)	0,94
Число больных, которым была выполнена алло-ТГСК, % Number of patients received Allo-HSCT, %	52,9 (n = 18)	26,47 (n = 9)	26,47 (n = 9)	0,7
Время от рандомизации до алло-ТГСК, мес., медиана (разброс) Median of time from randomization until allo-HSCT, months, median (range)	5,3 (1–19)	5,2 (1–6)	5,6 (1–19)	0,68

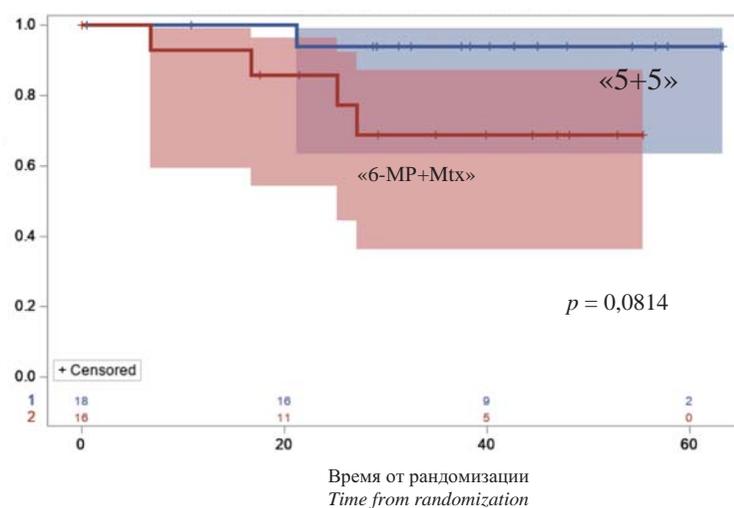


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах рандомизации.

Figure 2. Overall survival in groups of randomization

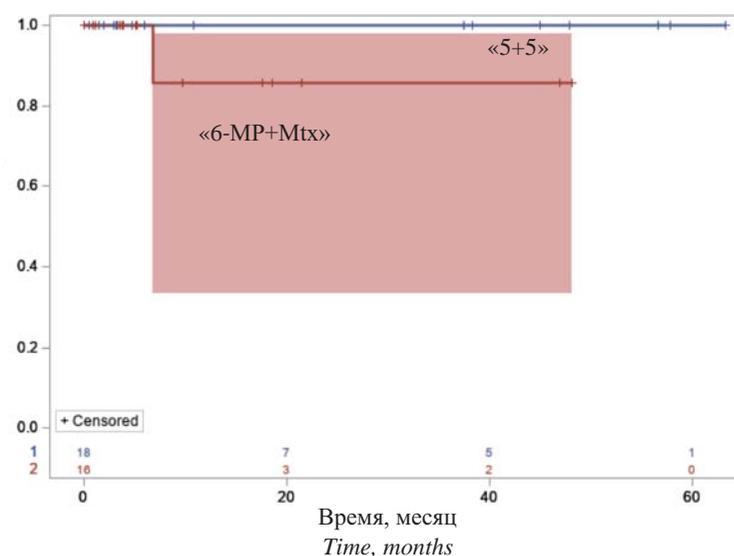


Рисунок 3. Общая выживаемость в группах рандомизации. Трансплантация — цензурирующее событие.

Figure 3. Overall survival in groups of randomization censored by transplantation

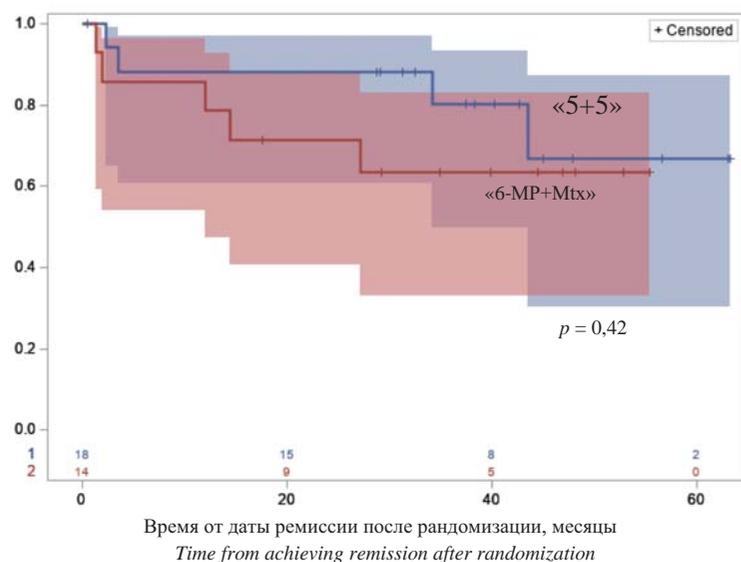


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость в группах рандомизации.

Figure 4. Relapse free survival in groups of randomization

на факт выполнения алло-ТГСК. Количество выполненных алло-ТГСК отличалось от планируемых, поэтому проанализировали, как изменятся долгосрочные результаты терапии с учетом алло-ТГСК. Чтобы исключить влияние фактора алло-ТГСК, были рассчитаны гипотетические оценки ОВ при условии отсутствия фактора алло-ТГСК. В расчетах ОВ момент алло-ТГСК рассматривали как цензурирующее событие. Оценки ОВ — фактические и гипотетические (без алло-ТГСК) отличались незначимо (рис. 2 и 3), что позволило предположить, что включение и не включение алло-ТГСК не меняет заключения о том, что больших отличий в оценках эффективности в группах с разными протоколами поддерживающей терапии нет.

Аналогичные результаты были получены для БРВ (рис. 4). При проведении поддерживающей терапии было отмечено развитие рецидивов у 8 (24 %) больных, также одним из событий стала смерть в полной ремиссии от осложнений посттрансплантационного периода. Таким образом, двухлетняя БРВ в группе «5+5» составила 66 %, в группе «6-MP + Mtx» — 63 % ($p = 0,42$). Это заключение было подтверждено с помощью двухфакторной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. В модель было включено 2 фактора: индикатор рандомизации (бинарный признак) и фактор выполнения алло-ТГСК (бинарный, времязависимый). Были проанализированы две конечные точки: ОВ и БРВ. Модель не подтвердила наличия существенных, статистически значимых связей ОВ, БРВ с этими двумя включенными в модель факторами (табл. 3).

Таким образом, не обнаружено существенных различий ОВ и БРВ в группах больных, которым проводили поддерживающую терапию по различным схемам.

Обсуждение

Достижение полной ремиссии и продление БСВ является приоритетной задачей химиотерапевтического лечения больных ОМЛ. Для больных, которым не может быть выполнена алло-ТГСК, поддержание ремиссии является ключевым звеном программного лечения для сохранения МОБ негативного статуса. В Российских клинических рекомендациях [8], в отличие от европейских рекомендаций [10], поддерживающая терапия, в частности применение цитостатических препаратов, рассматривается для всех больных. Цитостатический подход уже длительное время остается наиболее распространенным в рамках поддерживающей терапии ОМЛ [11]. При этом показания, необходимость, оптимальная комбинация и длительность терапии продолжают обсуждаться.

В данной работе не ставилась цель сравнить эффективность протоколов с и без поддерживающей терапии у больных, так как мировые, в том числе национальные, исследования не раз демонстрировали практическую значимость поддерживающей терапии [4, 7, 12, 13].

Цитарабин и комбинации с ним применяют в поддерживающей терапии с 80-х годов прошлого века. В не-

Таблица 3. Результаты анализа связи протокола терапии и алло-ТГСК с оценками выживаемости с использованием модели Кокса
Table 3. Results of Cox analysis of association survival estimates with therapy protocol and allo-HSCT

Модель / Model	Параметр / Parameter	HR	p
ОВ без учета алло-ТГСК <i>OS, allo-HSCT not included</i>	Рандомизация <i>Randomization</i>	5,636	0,1224
ОВ с учетом алло-ТГСК <i>OS allo-HSCT included</i>	алло-ТГСК (времязависимый) <i>allo-HSCT (time dependent)</i>	2,186	0,4918
	Рандомизация <i>Randomization</i>	5,117	0,1464
БРВ с учетом алло-ТГСК <i>RFS allo-HSCT included</i>	алло-ТГСК (времязависимый) <i>allo-HSCT (time dependent)</i>	0,34	0,3902
	Рандомизация <i>Randomization</i>	6,119	0,1081

мецком рандомизированном исследовании еще в 1987 г. были показаны различия БРВ у 145 больных ОМЛ в возрасте от 18 до 75 лет, получавших поддерживающее лечение (переменные курсы цитарабин — даунорубицин, цитарабин — тиогуанин, цитарабин — циклофосфамид), и у больных ОМЛ без поддерживающего лечения. БРВ на ветке с поддерживающей терапией (71 больной) на сроке 2,5 года составила 30 % против 17 % на ветке без поддерживающей терапии (74 больных) ($p = 0,03$) [14]. В голландском исследовании 147 больных старше 60 лет были рандомизированы на поддерживающую терапию с цитарабином в низких дозах или наблюдение. Поддерживающая терапия улучшила показатели БРВ, однако не повлияла на ОВ [15]. В это же время в американском исследовании Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) сравнили группы больных в возрасте от 18 до 75 лет, получавших цитарабин в низких дозах в качестве поддерживающей терапии, и больных без химиотерапии. Медиана БРВ отличалась почти в два раза: 7,4 мес. в группе с химиотерапией против 3,3 мес. в группе без химиотерапии ($p = 0,084$), однако ОВ практически не отличалась: 10,9 мес. против 7 мес. ($p = 0,615$) [16]. В указанных исследованиях не сравнивали между собой различные схемы поддерживающей химиотерапии, в них авторы показывали необходимость применения поддерживающей терапии.

Использование цитостатических препаратов является доступным и универсальным. С появлением гипометилирующих препаратов (азацитидин, децитабин), расширились терапевтические возможности для больных старшей возрастной группы, не подлежащих высокодозной химиотерапии, и для больных из группы неблагоприятного прогноза. Учитывая их эффективность в рамках индукции ремиссии, было изучено их использование в рамках поддерживающей терапии.

Рандомизированные исследования «AML16», «HONOV97», «ECOG-ACRIN E2906» и «QUAZAR AML-001» продемонстрировали эффективность применения гипометилирующих препаратов в рамках под-

держивающей терапии. У больных, получавших поддерживающую терапию, БРВ была выше в сравнении с больными без таковой, однако существенных отличий ОВ не было получено [17–19]. Гипометилирующие препараты рекомендованы больным старшей возрастной группы, которым невозможно реализовать алло-ТГСК. Выбор оптимальной схемы лечения, в том числе поддерживающей терапии, должен быть основан на начальных параметрах опухоли, ее чувствительности к химиопрепаратам и соматическом статусе больного.

Другим химиотерапевтическим воздействием является применение таргетных препаратов и их сочетание с цитостатиками. В настоящее время наиболее распространенными препаратами для терапии ОМЛ являются ингибиторы *FLT3* (мидостаурин, гилтеритиниб), также возможно применение мультикиназного ингибитора — сорафениба. Помимо использования этих препаратов в индукции ремиссии и консолидации, их применение возможно и в период поддерживающей терапии [20–24].

В настоящем исследовании у 12 больных была обнаружена мутация *FLT3*: 6 больных с мутацией *FLT3-ITD* (internal tandem duplication) и 6 больных с мутацией *FLT3-TKD* (tyrosine kinase domain). Двоим больным проводили поддерживающую терапию с применением *FLT3* ингибиторов на обеих ветках рандомизации. Один больной получал мидостаурин начиная с первого курса консолидации; второй больной изначально получал сорафениб, однако в начале поддерживающего лечения была выполнена его смена на мидостаурин в связи с токсичностью. Предполагается, что результаты анализа, от того что было не учтено применение тирозин-киназных ингибиторов, не изменились вследствие малого числа больных.

В различных исследованиях анализировали включение мидостаурина в схемы лечения, в том числе после алло-ТГСК. Добавление ингибиторов *FLT3* увеличивает ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ). Применение данной группы препаратов ограничено, так как они могут быть назначены только при наличии специфической мутации [2, 4, 5, 25].

Применение цитостатических препаратов является наиболее доступным и характеризуется высокой эффективностью. Помимо лекарственной терапии основного заболевания, важным аспектом остается качество жизни больных острыми лейкозами. Используемая в качестве поддерживающей терапии у больных ОМЛ из групп благоприятного и промежуточного риска, согласно ELN-2017 [10], химиотерапия по схеме «5+5», требует госпитализации в дневной стационар. Схема «6-МР + Мтх» обладает схожей эффективностью, однако весь период поддерживающего лечения проводят амбулаторно, но длится 30 мес. в сравнении с 6 мес. при использовании схемы «5+5».

Литература

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
2. Rashidi A., Weisdorf D.J., Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2018; 181(1): 27–37. DOI: 10.1111/bjh.15077.
3. Almeida A.M., Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Reports*. 2016; 6: 1–7. DOI: 10.1016/j.lrr.2016.06.001.
4. Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C., et al. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *J Clin Oncol*. 2011; 29(20): 2758–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500
5. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(8): 1217–39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
6. Hewlett J., Kopecky K.J., Head D., et al. A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose monthly maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): a Southwest Oncology Group study. *Leukemia*. 1995; 9(4): 562–9.
7. Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М. и др. Долгосрочные результаты лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в многоцентровом клиническом исследовании ОМЛ 06. 06. Клиническая онкогематология. 2012; 5(1): 30–8.
8. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7): 14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890714-22.
9. 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.
10. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
11. Krug U., Berdel W.E., Gale R.P., et al. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(6): 1230–6. DOI: 10.1038/leu.2016.25.
12. Molica M., Breccia M., Foa R., et al. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1254–65. DOI: 10.1002/ajh.25620.
13. Goldstone A.H., Burnett A.K., Wheatley K., et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of

Таким образом, успех терапии ОМЛ заключается не только в достижении полной ремиссии в максимально ранние сроки, но и в сохранении полученного эффекта. Поддерживающая терапия у больных ОМЛ может проводиться не только после завершения основных этапов терапии (индукция, консолидация), но еще и после выполнения алло-ТГСК для увеличения и поддержания ОВ и БРВ. Могут быть применены различные комбинации цитостатических препаратов, описанных выше, назначение гипометилирующих препаратов в качестве монотерапии или комбинации, добавление таргетных препаратов.

References

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
2. Rashidi A., Weisdorf D.J., Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2018; 181(1): 27–37. DOI: 10.1111/bjh.15077.
3. Almeida A.M., Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Reports*. 2016; 6: 1–7. DOI: 10.1016/j.lrr.2016.06.001.
4. Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C., et al. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *J Clin Oncol*. 2011; 29(20): 2758–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500.
5. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(8): 1217–39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
6. Hewlett J., Kopecky K.J., Head D., et al. A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose monthly maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): a Southwest Oncology Group study. *Leukemia*. 1995; 9(4): 562–9.
7. Sokolov A.N., Parovichnikova E.N., Kulikov S.M., et al. Long-term results of adult acute myeloid leukemia treatment in multicenter clinical trial AML 06.06. 2012. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5(1): 30–8 (In Russian).
8. Parovichnikova E.N., Loukianova I.A., Troitskaya V. V, et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(7): 14–22 (In Russian). DOI: 10.26442/terarkh201890714-22.
9. 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.
10. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
11. Krug U., Berdel W.E., Gale R.P., et al. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(6): 1230–6. DOI: 10.1038/leu.2016.25.
12. Molica M., Breccia M., Foa R., et al. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1254–65. DOI: 10.1002/ajh.25620.
13. Goldstone A.H., Burnett A.K., Wheatley K., et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of

- the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001; 98(5): 1302–11. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1302.
14. Büchner T., Urbanitz D., Hiddemann W., et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1985; 3(12): 1583–9. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.12.1583.
15. Löwenberg B., Suciú S., Archimbaud E., et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3): 872–81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.872.
16. Robles C., Kim K., Oken M., et al. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E5483). *Leukemia*. 2000; 14(8): 1349–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2401850.
17. Huls G., Chitu D.A., Havelange V., et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019; 133(13): 1457–64. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879866.
18. Foran J.M., Sun Z., Claxton D.F., et al. Maintenance Decitabine (DAC) Improves Disease-Free (DFS) and Overall Survival (OS) after Intensive Therapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) in Older Adults, Particularly in FLT3-ITD-Negative Patients: ECOG-ACRIN (E-A) E2906 Randomized Study. *Blood*. 2019; 134 (Suppl._1): 115. DOI: 10.1182/blood-2019-129876.
19. Wei A.H., Döhner H., Pocock C., et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. *Blood*. 2019; 134 (Suppl._2): LBA-3. DOI: 10.1182/blood-2019-132405.
20. Burchert A., Bug G., Fritz L. V., et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3 – Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2993–3002. DOI: 10.1200/JCO.19.03345.
21. Maziarz R.T., Levis M., Patnaik M.M., et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(5): 1180–9. DOI: 10.1038/s41409-020-01153-1.
22. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
23. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W., et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019; 133(8): 840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453.
24. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 – Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381(18): 1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
25. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
- the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001; 98(5): 1302–11. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1302.
14. Büchner T., Urbanitz D., Hiddemann W., et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1985; 3(12): 1583–9. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.12.1583.
15. Löwenberg B., Suciú S., Archimbaud E., et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3): 872–81. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.872.
16. Robles C., Kim K., Oken M., et al. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E5483). *Leukemia*. 2000; 14(8): 1349–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2401850.
17. Huls G., Chitu D.A., Havelange V., et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019; 133(13): 1457–64. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879866.
18. Foran J.M., Sun Z., Claxton D.F., et al. Maintenance Decitabine (DAC) Improves Disease-Free (DFS) and Overall Survival (OS) after Intensive Therapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) in Older Adults, Particularly in FLT3-ITD-Negative Patients: ECOG-ACRIN (E-A) E2906 Randomized Study. *Blood*. 2019; 134 (Suppl._1):115. DOI: 10.1182/blood-2019-129876.
19. Wei A.H., Döhner H., Pocock C., et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. *Blood*. 2019; 134 (Suppl._2): LBA-3. DOI: 10.1182/blood-2019-132405.
20. Burchert A., Bug G., Fritz L. V., et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3 – Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020; 38(26): 2993–3002. DOI: 10.1200/JCO.19.03345.
21. Maziarz R.T., Levis M., Patnaik M.M., et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(5): 1180–9. DOI: 10.1038/s41409-020-01153-1.
22. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
23. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W., et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019; 133(8): 840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453.
24. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 – Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381(18): 1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
25. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.

Информация об авторах

Бессмертный Дмитрий Константинович*, аспирант, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

Лукьянова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000000309346094>

Кашлакова Анастасия Игоревна, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Афанасов Артемий Олегович, онколог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: afanasoff.artem@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-7417>

Information about the authors

Dmitry K. Bessmertnyy*, postgraduate student, hematologist, Department of hemablastosis and hematopoietic depression chemotherapy with bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>

Irina A. Lukyanova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, head of the Day hospital of oncology and chemotherapy of hemoblastosis and hematopoietic depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, First Deputy General Director, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, head of Department of hemablastosis and hematopoietic depression chemotherapy with bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000000309346094>

Anastasia I. Kashlakova, hematologist, Department of hemablastosis and hematopoietic depression chemotherapy with bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Sergei M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), head of Information and Analytics Division, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Artemii O. Afanasov — Oncologist, Department of hemablastosis and hematopoietic depression chemotherapy with bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: afanasoff.artem@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-7417>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.07.2024

Принята к печати: 14.10.2024

*** Corresponding author**

Received 01 Jul 2024

Accepted 14 Oct 2024
