

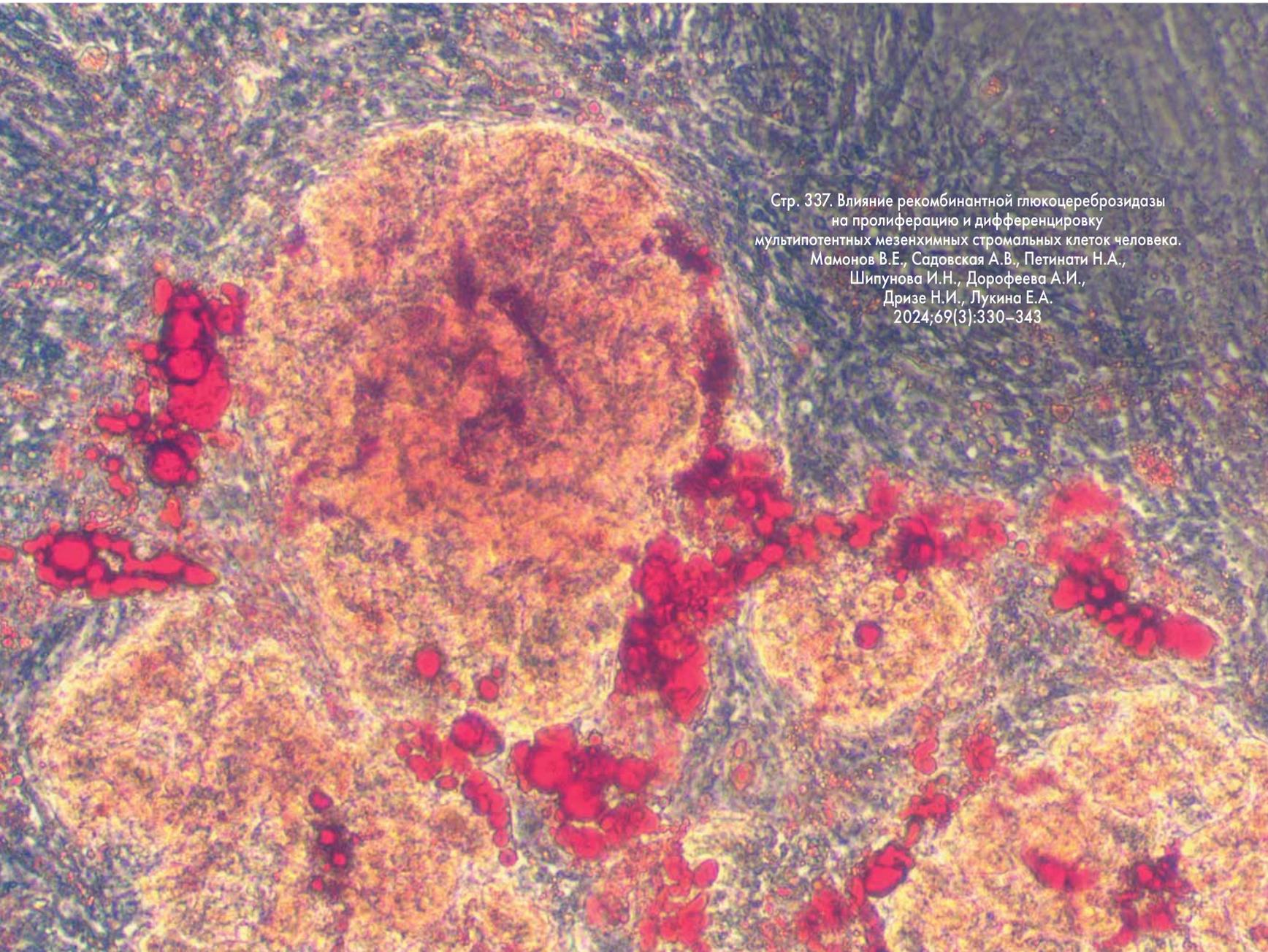
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

69.3. 2024

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



Стр. 337. Влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека.
Мамонов В.Е., Садовская А.В., Петинати Н.А.,
Шипунова И.Н., Дорофеева А.И.,
Дризе Н.И., Лукина Е.А.
2024;69(3):330–343



ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Гематология Трансфузиология

И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

Аккредитация

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

Контакты

Подробная информация и расписание на сайтах www.blood.ru (раздел «Образование/ дополнительное образование») и edu.rosminzdrav.ru.
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: dpo@blood.ru

Журнал представлен
в международной базе данных Scopus
(Gematologiya i Transfuziologiya) и в российской базе
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Гематология и трансфузиология» включен в перечень
ведущих научных рецензируемых журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук
и ученой степени доктора наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Некоммерческое партнерство содействия развитию
гематологии и трансплантации костного мозга
«Национальное гематологическое общество»

Периодичность издания: 4 номера в год
Префикс DOI: 10.35754

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Телефоны: 89268163887, 89166812291
e-mail: o.levchenko@hjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.
Корректоры Пигулевская И. С., Зелексон Л. А.
Верстка Чорненький С. И.

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм
Тираж 1000 экз.
Выход в свет: 21.11.2024

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666
от 16 апреля 2018 года

Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4
тел./факс: +7(499)754-99-94
<https://neicon.ru/>

Объединенный каталог
«Пресса России»: индекс 41284

Подписка через интернет: www.pressa-rl.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
Журнал открыт для ознакомления на сайте
<https://www.hjournal.ru/>

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2024. Т. 69. №3, 269–000

© Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 license.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

Обобщение научных и практических достижений в области гематологии и трансфузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

Международный журнал «Гематология и трансфузиология» публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации гемопозитических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологических исследований, интенсивной терапии критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросов производственной трансфузиологии, а именно получения и тестирования компонентов крови, их клинического применения при различных заболеваниях.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Паровичникова Елена Николаевна

д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

к.м.н., зав. методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, (Москва, Россия)

Гапонова Татьяна Владимировна, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, первый заместитель генерального директора — заведующая отделом трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, директор Института рака Розвелла Парка (Баффало, США)

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра Alta Bates Summit Medical Center (Беркли, Калифорния, США)

Купряшов Алексей Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии паранеопластических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «КБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Москва, Россия)

Судариков Андрей Борисович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Трахтман Павел Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Тумян Гаяне Сепуговна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Чернов Вениамин Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАЕН, профессор, заведующий научно-консультативным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., зам. заведующего консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Байков Вадим Валентинович, д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Бигильдеев Алексей Евгеньевич, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бидерман Белла Вениаминовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Бондаренко Сергей Николаевич, д.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Гармаева Татьяна Цыреновна, д.м.н., заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

Двирник Валентина Николаевна, к.м.н., заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Джулакян Унан Левонович, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дубинкин Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий специалист группы трансфузионной биотехнологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Исхаков Эльдор Джасурович, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного центра научно-практического медицинского центра гематологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кузьмина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Куликов Сергей Михайлович, к.т.н., заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Луговская Светлана Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Магомедова Аминат Умарасхабовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Маккарти Филип, профессор онкологии и внутренней медицины Института рака (Розвелл Парк Баффало, США)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Михайлова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Нидервайзер Дитгер, профессор медицины, руководитель отдела гематологии и онкологии университетского госпиталя (Лейпциг, Германия)

Обухова Татьяна Никифоровна, к.м.н., заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Салимов Эмин Львович, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

Сметанина Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Туполева Татьяна Алексеевна, д.м.н., заведующая отделом вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фидарова Залина Таймуразовна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Фоа Робин, д.м.н., профессор гематологии, руководитель отдела гематологии Римского университета «La Sapienza» (Рим, Италия)

Хамаганова Екатерина Георгиевна, д.б.н., заведующая лабораторией тканевого типирования, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Хельман Ричард, преподаватель клинической медицины в больнице Лоренс Мемориал (Нью-Йорк, США)

Хольцер Дитер, профессор медицины и гематологии университета Франкфурта, вице-президент Европейской школы гематологии и европейской и немецкой сети специалистов по лейкозам, координатор европейской рабочей группы острого лимфобластного лейкоза у взрослых (Франкфурт-на-Майне, Германия)

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ОКБ № 1 (Екатеринбург, Россия)

Шипунова Ирина Николаевна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

The journal is presented in the international database of Scopus (Gematologiya i Transfuziologiya) and Russian database RSCI (Russian science citation index)

IF (RISC) = 1,481

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

FOUNDERS

National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation
125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4

Non-profit partnership of assistance to development of hematology and bone marrow transplantation «National Society of Hematology»

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4
National Research Center for Hematology, Moscow

Phone: +7(495) 921-22-04
E-mail: hi@htjournal.ru

Science editor Galstyan G. M.
Correctors Pigulevskaya I. S., Zelekson L. A.
Layout of Chornenkij S. I.

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 21.11.2024

The journal is registered in Roskomnadzor of the Russian Federation Registrations certificate
PI No. FS77-72666 dated April 16, 2018

NEICON ISP Ltd, Letnikovskaya str., 4,
bldng 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284
Subscription via the Internet: www.pressa-rt.ru
Subscription to the electronic version of the journal: elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2024. Vol. 69. No.3, 269–000

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

Hematology and Transfusiology is a peer-reviewed scholarly journal aimed at presenting scientifically and practically significant research findings in the field of hematology and transfusiology, as well as at advancing professional competencies of physicians of various specialities.

Hematology and Transfusiology is an international peer-reviewed scholarly journal aimed publishes original research papers, reviews, clinical cases and lecture notes pertaining to a broad range of problems in the fields of hematology, hemostasiology and transfusiology. Among them are the physiology and pathophysiology of hematopoiesis, myelopoiesis, immunohematology; conditions and diseases caused by impaired platelet function and number, congenital and acquired disorders of coagulation and fibrinolysis, thrombosis, thrombophilia; therapy with anticoagulants and disaggregants; problems of oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, experimental biology and experimental therapy; epidemiological studies of blood system diseases, intensive therapy of critical conditions that arise due to various blood system diseases; issues of industrial transfusion, i.e. production of plasma and blood components for treating various diseases and conditions.

EDITOR-IN-CHIEF

Elena N. Parovichnikova

Dr Sci (Med), Head of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

Dr. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Department of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Accreditation and Simulation Centre, National Medical Hematology Research Centre (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

Andrei Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Full Member of Transfusiologist of the Moscow Health Department N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

Tatyana V. Gaponova, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the the Ministry of Health of the Russian Federation, First Deputy Director, Head of the Department of Transfusiology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Andrei V. Gudkov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Director of the Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Dose Lymphoma Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic Therapy National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

Oleg I. Kryzhanovsky, Cand. Sci. (Med.), Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

Alexey A. Kupryashov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

Alexey A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the department for scientific and educational work, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Evgeny A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Head of the day care Department of Hematology, Chemotherapy and Oncology, Boikin Moscow City Hospital (Moscow, Russia).

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Chair of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia).

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Pavel E. Trakhtman, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology, Procurement and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Gayane S. Tumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Chair of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology* (Moscow, Russia).

Veniamin M. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Scientific Consulting Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

EDITORIAL COUNCIL

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of cell and immunotherapy, hematologist in the department of hematology & chemotherapy of acute leukemias and lymphoma, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Olga V. Aleinikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology (Minsk, Belarus).

Lyubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Vadim V. Baikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Pathology Department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Alexey E. Bigildeev, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Federal Medical Research Center of Hematology (Moscow, Russia).

Sergey N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy for High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana Ts. Garmeva, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Sergey V. Gritsaev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency (St. Petersburg, Russia).

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Hunan L. Julhakyany, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications After Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Igor V. Dubinkin, Cand. Sci. (Biol.), Leading specialist of the Transfusion Biotechnology Group, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Eldor D. Iskhakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical and diagnostic department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of RM Gorbacheva Research Institute, Head of the Postgraduate Department of Hematology, Transfusion Medicine, Transplantation with a Course of Pediatric Oncology n.a. Prof. B.V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Svetlana A. Lugovskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia).

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Orphan Diseases Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Philip McCarthy, MD, Prof. of Oncology and Internal Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

Mikhail A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of the Higher School of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Elena A. Mikhailova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Tatyana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Dietger Niederwieser, MD, Professor of Medicine, Head of the Department of Hematology and Oncology, Leipzig University Clinic (Leipzig, Germany).

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Emin L. Salimov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood and its Component Banking; Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia).

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of Management of scientific and analytical work with regions, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

Tatyana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Virological Diagnostics, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology, (Moscow, Russia).

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of day hospital for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Robin Foa, MD, Professor of Hematology, Head of the Department of Hematology, University of Rome "La Sapienza" (Rome, Italy)

Ekaterina G. Khamaganova, Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Richard M. Hellman, MD, Prof. of Hematology and Medical Oncology, Lawrence Memorial Hospital (New London, USA).

Dieter Hoelzer, MD, PhD, Prof. of Internal Medicine, University of Frankfurt; Vice-President of the European School of Hematology and the European and German Network of Specialists on Leukemia; Coordinator of the European Working Group for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (Frankfurt, Germany)

Grigoriy A. Tsaury, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia)

Irina N. Shipunova, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Оригинальные статьи

- 276–284 Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Лукьянова И.А., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В., Троицкая В.В.
Фактор времени и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами
- 285–295 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
- 297–318 Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Мангасарова Я.К., Сурин В.Л., Шуплетова И.А., Чабаяева Ю.А., Магомедова А.У., Абрамова Т.В., Никулина Е.Е., Юсупов Р.Ю., Куликов С.М., Звонков Е.Е., Ковригина А.М., Судариков А.Б.
Анализ микросателлитной нестабильности при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: фокус на PD-L1/PD-L2 и CIITA
- 320–329 Кохно А.В., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Паровичникова Е.Н.
Статистические данные о миелодиспластическом синдроме в Российской Федерации
- 330–343 Мамонов В.Е., Садовская А.В., Петинати Н.А., Шипунова И.Н., Дорофеева А.И., Дризе Н.И., Лукина Е.А.
Влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека
- 344–355 Яковлева Е.В., Зозуля Н.И., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Сац Н.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Мамлеева С.Ю.
Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII: наблюдения в России
- 356–366 Токмакова К.А., Шилкин Д.Н., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.
Влияние гидродинамических факторов на баланс системы «фактор фон Виллебранда — ADAMTS13» у больных врожденными пороками сердца

Original articles

- Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A., Pokrovskaya O.S., Drovkov M.Yu., Lukyanova I.A., Fidarova Z.T., Gaponova T.V., Troitskaya V.V.
The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia
- Bessmertnyy 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
- Abdurashidova R.R., Risinskaya N.V., Mangasarova Y.K., Surin V.L., Shupletsova I.A., Chabaeva Yu.A., Magomedova A.U., Abramova T.V., Nikulina E.E., Iusupov R.I., Kulikov S.M., Zvonkov E.E., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B.
Analysis of microsatellite instability in primary mediastinal large b-cell lymphoma: Focus on PD-L1/PD-L2 and CIITA
- Kokhno A.V., Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Parovichnikova E.N.
Statistical data on myelodysplastic syndrome in the Russian Federation
- Mamonov V.E., Sadovskaya A.V., Petinati N.A., Shipounova I.N., Dorofeeva A.I., Drize N.I., Lukina E.A.
Effect of glucocerebrosidase on human bone marrow multipotent mesenchymal stromal
- Yakovleva E.V., Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Sats N.V., Orel E.B., Surenkov A.A., Mamleeva S.Yu.
Hereditary combined deficiency of factors V and VIII: observations in the Russian population
- Tokmakova K.A., Shilkin D.N., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Kupryashov A.A.
The influence of hydrodynamic factors on the balance of the von Willebrand factor — ADAMTS13 system in patients with congenital heart diseases

Клинические наблюдения

368–383

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Никулина Е.Е.,
Большаков И.В., Северина Н.А., Дрокова Д.Г.,
Рыбкина Е.Б., Двирнык В.Н., Габеева Н.Г., Яцык Г.А.,
Федорова С.Ю., Губкин А.В., Судариков А.Б.,
Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А.,
Паровичникова Е.Н.

**Безбиопсийная диагностика первичной диффузной
В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной
системы**

Case Reports

Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Nikulina E.E.,
Bolshakov I.V., Severina N.A., Drokova D.G., Rybkina E.B.,
Dvirnyk V.N., Gabeeva N.G., Yatsyk G.A., Fedorova S.
Yu., Gubkin A.V., Sudarikov A.B., Borisova D.V.,
Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Parovichnikova E.N.

**Biopsy-free diagnosis of primary diffuse large B-cell
lymphoma of the central nervous system**

ФАКТОР ВРЕМЕНИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Паровичникова Е.Н.*¹, Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Лукьянова И.А., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В., Троицкая В.В.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Современная общая эффективность лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) обеспечивается интеграцией трансплантационных технологий. До этапа трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) доходят не все больные из тех, кому алло-ТГСК показана.

Цель: анализ времени и объемов выполнения алло-ТГСК у больных ОМЛ в первой полной ремиссии (1 ПР).

Материалы и методы. С января 2020 по декабрь 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» по поводу возможности выполнения алло-ТГСК обратились 477 больных ОМЛ из 43 различных регионов РФ. Были проанализированы дни от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, от первичного обращения до начала поиска донора, от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, от достижения 1 ПР до алло-ТГСК.

Результаты. У 175 (36,7%) больных, прошедших отбор на трансплантационной комиссии, была согласована и выполнена алло-ТГСК. Из них в дальнейший анализ были включены только больные ($n = 163$), которым алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г. Основными причинами, которые не позволили реализовать алло-ТГСК у 236 согласованных случаев, были: отсутствие повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6%), рецидив — 48 (20,3%), смерть — 23 (9,7%) больных. Медиана времени от достижения 1 ПР до алло-ТГСК составила для всех больных 6,8 (0,3–26,0) мес.: при родственном полностью совместимом доноре — 5,8 (0,5–26,0) мес., при гаплоидентичном — 6,1 (0,3–23,5) мес., при неродственном — 8,0 (0,6–8,6) мес. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» за 5 лет удалось в рамках организованной работы уменьшить время до алло-ТГСК для больных ОМЛ в 1 ПР с 6,5 мес. в 2018 г. до 5,8 мес. в 2023 г. В рамках протокола «ОМЛ 21» время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК у больных, включенных в многоцентровое исследование, минимизировано до 4,8 (0,33–11,0) мес., а для больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза — до 3,4 (0,33–8,0) мес.

Заключение. Помимо достижения полной, оптимально МОБ-негативной ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, наличия донора, необходимо принимать во внимание временной фактор. Чтобы вылечить больше больных ОМЛ, следует приблизить выполнение алло-ТГСК к очень ранним срокам после достижения 1 ПР.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, алло-ТГСК

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Лукьянова И.А., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В., Троицкая В.В. Фактор времени и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):276–284. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284>

THE TIME FACTOR AND THE ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Parovichnikova E.N.*, Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A., Pokrovskaya O.S., Drovkov M.Yu., Lukyanova I.A., Fidarova Z.T., Gaponova T.V., Troitskaya V.V.

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

ABSTRACT

Introduction. The current overall effectiveness of acute myeloid leukemia (AML) treatment is largely ensured by the integration of transplantation technologies, but not all patients who are indicated to undergo transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) can reach this stage.

Aim: to analyze the time and volume of the implementation of allo-HSCT in patients with AML in the first complete remission (1CR).

Materials and methods. Between January 2020 and December 2023, 477 AML patients from 43 different regions of the Russian Federation were referred to the NMRC for Hematology for the possibility of performing allo-HSCT. In this cohort of patients, the following time parameters were analyzed: days from diagnosis of AML to primary treatment at the transplant center, from primary treatment to search for a donor (related or non-related), from diagnosis of AML to allo-HSCT, from the achievement of 1CR to allo-HSCT.

Results. 175 (36.7 %) patients, agreed upon by the Transplant Commission, were selected to undergo allo-HSCT. Of these, only 163 patients, who had allo-HSCT performed before January 2024, were included in further analysis. It was not possible to implement allo-HSCT in the other 236 agreed upon cases due to the following reasons: refusal of the patient — 110 (46.6 %), relapse — 48 (20.3 %) patients, death — 23 (9.7 %) patients. Median time from 1CR to allo-HSCT was 6.8 (0.3–26) months for all patients: for a related fully compatible donor 5.8 (0.5–26.0) months, for a haploid donor — 6.1 (0.3–23.5) months, in case of non-related — 8.0 (0.6–8.6) months. In 5 years, the NMRC for Hematology managed to reduce the time to the general allo-HSCT in 1CR for patients with AML from 6.5 months in 2018 to 5.8 months in 2023. Also, under the current “AML-21” protocol, the time from 1CR to allo-HSCT in patients included in the multicenter study was minimized to — 4.8 (0.33–11.0) months, and for AML patients from the poor prognosis group — 3.4 (0.33–8.0 months).

Conclusion. In addition to achieving full, optimally — MDR-negative remission, the absence of severe concomitant pathology, and the presence of a donor, the time factor must also be considered. In order to cure more AML patients, it is necessary to bring the implementation of allo-HSCT to the earliest possible date after achieving 1CR.

Keywords: acute myeloid leukemia, allo-HSCT

Financial disclosure. The study had no sponsorship

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

For citation: Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A., Pokrovskaya O.S., Drovkov M.Yu., Lukyanova I.A., Fidarova Z.T., Gaponova T.V., Troitskaya V.V.

The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(3):276–284 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284>

Введение

Более пятидесяти лет острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) остаются основным показанием к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). С момента внедрения этого метода лечения в программную терапию

злокачественных заболеваний системы крови только хронический миелолейкоз (ХМЛ) в конце XX века был сопоставим с ОМЛ по количеству выполняемых алло-ТГСК [1, 2]. В Европе число больных ХМЛ, которым была проведена алло-ТГСК в 1999 г., было

максимальным ($n = 1396$) и аналогично таковому числу больных ОМЛ. К 2010 г. при ОМЛ оно возросло до 4463, к 2021 г. — до 7335, а при ХМЛ — уменьшилось до 802, а затем и до 402 человек. Увеличилось в европейских странах и количество трансплантационных центров: со 143 в 1990 г. и 634 в 2010 г. до 724 в 2021 г. [2, 3].

Современная общая эффективность лечения ОМЛ, особенно у больных в возрасте до 60–65 лет, во многом обеспечивается интеграцией трансплантационных технологий и характеризуется 50–60% 5-летней общей выживаемостью (ОВ) [4–7]. При этом очевидно, что доля трансплантируемых больных из всей когорты больных с диагностированным ОМЛ невелика, поскольку медиана возраста при этом заболевании составляет 68 лет [6]. До этапа алло-ТГСК даже в странах с широкой сетью трансплантационных центров доходят не все больные из тех, кому алло-ТГСК показана. В Европе алло-ТГСК реализуют у 35,6% больных в возрасте моложе 70 лет, в США — у 40,2%, а в странах третьего мира — от 3 до 16% [8]. У больных ОМЛ даже в возрасте старше 69 лет с сохранным соматическим статусом эффективность алло-ТГСК высока: трехлетняя ОВ составляет 40%, что достоверно лучше по сравнению с химиотерапией [9, 10]. Следовательно, и у этих больных алло-ТГСК может рассматриваться как этап излечивающей терапии. Тем не менее, несмотря на, казалось бы, столь очевидные преимущества в эффективности алло-ТГСК, остается много скептицизма по отношению к существующим рекомендациям о необходимости выполнения алло-ТГСК тем или иным больным ОМЛ [11, 12]. Основным предметом критики становится отсутствие убедительной доказательной базы. Лишь 4 (6%) из 70 рекомендаций Американского общества трансплантологов, определяющих показания к алло-ТГСК в качестве стандартного метода, основаны на результатах рандомизированных клинических исследований. Более того, среднее число анализируемых в этих исследованиях больных не превышало сотню человек [12].

Помимо этого, нередко в исследованиях, сравнивающих эффективность алло-ТГСК и химиотерапии, за точку отсчета безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных, которым проводят только химиотерапию, принимают 3 мес. (92 дня) от достижения первой полной ремиссии (1 ПР), так называемый ландмарк, а у больных, которым выполнена алло-ТГСК, отсчет ведется от даты алло-ТГСК [7]. В 1 ПР от дня ее достижения до алло-ТГСК, по данным Шведского регистра, проходит 106 (75–150) дней, по данным Датского регистра, — 128 (98–168) дней, по результатам польского исследования — 172 дня [7, 12, 13, 14]. Эти результаты свидетельствуют о том, что для больных с алло-ТГСК существует время так называемого «гарантированного бессмертия» до ее выполнения. Также очевидно, что время между достижением 1 ПР и алло-ТГСК су-

щественно зависит от возможностей трансплантационных центров конкретной страны и маршрутизации больных.

Целью настоящей работы стал анализ времени и объемов выполнения алло-ТГСК у больных ОМЛ в 1 ПР на примере работы трансплантационного центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы

В задачи исследования входил анализ временных интервалов между датами достижения 1 ПР, обращения в трансплантационный центр, начала поиска неродственного донора и датой выполнения алло-ТГСК, оценка доли больных, которым удалось реализовать алло-ТГСК в 1 ПР. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России алло-ТГСК выполняют больным, которым проводили лечение по поводу заболеваний системы крови как в региональных гематологических центрах (48%), так и в самом Центре (62%). В этой когорте больных были проанализированы следующие временные параметры: дни от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, от первичного обращения до начала поиска донора (родственного или неродственного), от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, от достижения 1 ПР до алло-ТГСК. Кроме того, была оценена доля больных из региональных центров, которым была выполнена алло-ТГСК, по отношению к общему числу больных, обратившихся по поводу возможности выполнения алло-ТГСК в 1 ПР ОМЛ, а также выполнено сравнение между больными, пролеченными в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и в региональных центрах.

Результаты

За период с января 2020 по декабрь 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по поводу возможности выполнения алло-ТГСК обратились 477 больных ОМЛ из 43 регионов РФ. Сразу было отказано в алло-ТГСК 66 (14%) больным, из них: рецидив ОМЛ был у 23 (34,8%) больных, не было донора у 1 (1,5%) больного, ранее алло-ТГСК выполнена в другом трансплантационном центре 2 (3%) больным, тяжелая сопутствующая патология была у 12 (18,2%) больных, длительная (более 1 года) ремиссия или группа благоприятного прогноза по ELN в отсутствие минимальной остаточной болезни — у 27 (41%) больных, одному больному острым промиелоцитарным лейкозом (1,5%) была рекомендована трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

175 (36,7%) больным, прошедшим отбор на трансплантационной комиссии, была согласована и выполнена алло-ТГСК. Из этих больных в дальнейший анализ были включены только те больные ($n = 163$), которым алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г. В остальных согласованных случаях ($n = 236$) основ-

ными причинами, которые не позволили реализовать алло-ТГСК, были: рецидив у 48 (20,3%) больных, смерть — 23 (9,7%) больных, не было повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6%), не найден донор для 11 (4,6%) больных, алло-ТГСК в другом трансплантационном центре — 22 (9,3%), тяжелая сопутствующая патология — 12 (5,2%), длительная ремиссия — 8 (3,4%), отложенная алло-ТГСК — 2 (0,9%) больных.

У 123 (75,5%) из 163 больных ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК, была 1 ПР. Из больных, у которых была 1 ПР, 77 (62%) были исходно пролечены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 46 (38%) — в других гематологических центрах.

Информация о 123 больных ОМЛ, у которых была 1 ПР и которым была выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в зависимости от места исходной терапии, представлена в таблице 1.

Для 123 больных ОМЛ в состоянии 1ПР было также посчитано, сколько дней от диагностики ОМЛ и от достижения 1ПР прошло до алло-ТГСК: при выполнении алло-ТГСК от разных типов доноров (табл. 2).

Обсуждение

Из 477 больных ОМЛ, которые обратились в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по поводу возможности выполнения алло-ТГСК с января

Таблица 1. Характеристика больных, которым была выполнена алло-ТГСК
Table 1. Characteristic of patients, who received allo-HSCT

Характеристики <i>Characteristics</i>	Все больные <i>All patients</i> (n = 123)	Больные, исходно пролеченные в: <i>Patients received treatment in</i>	
		НМИЦ гематологии <i>NMRC for Hematology</i> (n = 77)	других центрах <i>Other centers</i> (n = 46)
Возраст, годы, медиана (разброс) <i>Age, years, median (range)</i>	38 (18–65)	37 (19–63)	42 (18–65)
Пол, мужской / женский <i>Sex, male / female</i>	37/86	16/61	20/26
Вид алло-ТГСК (р/г/нрс/нрчс)** <i>Allo-HSCT type (r/h/nrfm/nrpm)</i>	30/50/30/13	20/32/18/7	10/18/12/6
Группа риска по ELN (благоприятный/промежуточный/неблагоприятный) <i>ELN prognostic group (favorable/intermediate/poor)</i>	22/61/33*	17/37/23	5/24/10 *
Время от диагностики ОМЛ до первичного обращения в трансплантационный центр, медиана (разброс), мес. <i>Time from AML diagnosis until primary treatment at the transplantation center, median (range), months</i>	1,8 (0,1–18,8)	1,5 (0,1–7,9)	4,0 (0,3–18,8)
Время от первичного обращения до начала поиска донора (родственного или неродственного), медиана (разброс), мес. <i>Time from primary treatment until the beginning of donor search (related/non-related), median (range), months</i>	1,6 (0–8,4)	1,5 (0–8,4)	1,6 (0–6,4)
Время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК, медиана (разброс), мес. <i>Time from AML diagnosis until allo-HSCT, median (range), months</i>	8,6 (2,8–26,5)	7,8 (2,8–15,2)	10,5 (5,1–26,5)
Время от достижения ПР до алло-ТГСК медиана (разброс), мес. <i>Time from 1 CR achievement until allo-HSCT, median (range), months</i>	6,8 (0,3–26,0)	5,8 (0,3–14,2)	8,1 (0,75–26,0)

Примечание: * у 7 больных нет исходных данных, ** р — родственный, г — гапло, нрс — неродственный совместимый, нрчс — неродственный частично совместимый.

Note: * 7 patients without initial data, ** r — related, h — haplo, nrfm — non-related full match, nrpm — non-related partial match.

Таблица 2. Сроки выполнения алло-ТГСК в зависимости от типа донора
Table 2. Time of performing allo-HSCT depending in the type of donor

Сроки до алло-ТГСК <i>Time until allo-HSCT</i>	Тип донора <i>Donor type</i>		
	Родственный совместимый <i>Related full match</i>	Родственный гаплоидентичный <i>Related haploidentical</i>	Неродственный <i>Non-related</i>
От момента диагностики ОМЛ, медиана (разброс), мес. <i>From AML diagnosis median (range), months</i>	8,0 (3,4–15,8)	8,1 (2,8–26,6)	9,0 (4,7–21,8)
От достижения 1 ПР, медиана (разброс), мес. <i>From achieving CR1 median (range), months</i>	5,85 (0,5–26,0)	6,1 (0,3–23,5)	8,0 (0,6–8,6)

2020 по декабрь 2023 г., сразу было отказано 14% больных в связи с констатированным рецидивом, отсутствием донора, тяжелой сопутствующей патологией, длительностью полной ремиссии более года или благоприятным прогнозом в отсутствии МОБ. Именно две последние причины были основными — 41%, на втором месте были рецидивы — 34,8% и на третьем — сопутствующая патология 18,2%. Тот факт, что треть больных была направлена в трансплантационный центр будучи в состоянии полной ремиссии более года, свидетельствует о том, что до сих пор существует представление о том, что алло-ТГСК надо выполнять после завершения протокола лечения или в случае рефрактерного течения острого лейкоза. Если оценить временные факторы, то настоящее исследование показало, что в трансплантационный центр с вопросом о возможности выполнить алло-ТГСК больных, действительно, направляют поздно — через 4,0 (0,3–18,8) мес. от установления диагноза, а реализуется алло-ТГСК у этих больных в среднем через 10,5 (5,1–26,5) мес. Очевидно, что более чем за 10-месячный период, даже если была достигнута полная ремиссия, существует высокая вероятность развития рецидивов (минимум 20%). Если больной прожил в состоянии полной ремиссии 9 мес. и более до алло-ТГСК, то это — позитивная селекция временем. Значительную долю больных вообще не направляют в трансплантационный центр, а у многих констатируют рецидивы на этих сроках наблюдения.

Впрочем, по данным Европейского общества по трансплантации костного мозга алло-ТГСК выполняют от момента установления диагноза также в не очень ранние сроки: например, в публикации 2021 г., включившей алло-ТГСК с 2010 по 2018 г., от гаплогенетического донора — в среднем через 7 (1–309) мес., а от неродственного донора — через 6 (0,3–475) мес. [14], а в 2023 г. (алло-ТГСК 2010–2020 гг.) в статье той же Европейской группы были приведены более короткие сроки до алло-ТГСК. От родственного полностью совместимого донора время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК составило 4,5 (2,1–16,4) мес., от неродственного полностью совместимого донора — 5,1 (2,3–15,7) мес., от неродственного частично-совместимого донора — 5,5 (2,8–16,7) мес., от гаплогенетического донора — 5,5 (2,3–16,9) мес. [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что в России время от диагностики до алло-ТГСК в полтора раза больше — в среднем 8,6 мес., варьируя в зависимости от типа донора от 8,0 (3,4–15,8) мес. от родственного совместимого, 8,1 (2,8–26,6) мес. — от родственного гаплогенетического и до 9,0 (4,7–21,8) мес. от неродственного донора. Основной резерв для сокращения этого срока — время до обращения в трансплантационный центр: больных следует направлять для решения вопроса об алло-ТГСК хотя бы после первого курса индукционной терапии, оптимально — поиск потенциальных доноров надо начинать в момент диагностики ОМЛ.

Из обратившихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больных ОМЛ алло-ТГСК была согласована 411 (86%). Однако в половине (49,5%) согласованных случаев ($n = 236$) алло-ТГСК не была реализована. Основными причинами этого стали: во-первых, отсутствие повторного обращения/отказ больного — 110 (46,6%) случаев; во-вторых, рецидивы — 48 (20,3%); в-третьих, смерть — 23 (9,7%). Отсутствие какого-либо донора (родственного или неродственного из российского или международного регистров) составило очень небольшую долю — 5,6%. Эти данные свидетельствуют, насколько уязвима популяция больных ОМЛ, и доказывают необходимость как можно более раннего обращения в трансплантационный центр. Ведь только 36,7% больным, прошедшим отбор на трансплантационной комиссии, была выполнена алло-ТГСК. Из этих 175 больных в дальнейшие расчеты была включена информация только о тех ($n = 163$), кому алло-ТГСК была выполнена до января 2024 г.

У 123 (75,5%) из 163 больных ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК, была 1 ПР. По данным WBMT (Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) [8], доля больных ОМЛ, трансплантируемых в 1 ПР, составила в 2016 г. в Европе 68%, в США — 60%, в Африке/Восточном Средиземноморье — 65%, в Южной Америке — 58%, Юго-Восточной Азии / Западной части Тихого океана — 55%. Показатели Российского трансплантационного центра превышают европейские и американские, поскольку в условиях функционирования небольшого числа трансплантационных центров в нашей стране для выполнения алло-ТГСК отбирают преимущественно больных в 1 ПР, у которых отмечается самая высокая эффективность процедуры. По результатам анализа крупнейшего российского трансплантационного центра, Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, десятилетняя ОВ больных ОМЛ в 1 ПР составила 71% в сравнении с 12% при выполнении алло-ТГСК вне ремиссии [16].

Из 163 больных, у которых была 1 ПР, 77 (62%) исходно пролечены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 46 (38%) — в других гематологических центрах. Если различия в демографических показателях и характеристике ОМЛ не были обнаружены, то сроки выполнения алло-ТГСК в этих двух группах больных значительно отличались. Если больному индукционную и консолидирующую терапию осуществляли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, то время от диагностики ОМЛ до обращения в трансплантационную комиссию составляло 1,5 мес. в сравнении с 4 мес. у больных из других гематологических центров. Столь же существенные отличия были между временем диагностики ОМЛ и временем выполнения алло-ТГСК: 7,8 и 10,5 мес., а также временем достижения 1 ПР и временем выполнения алло-ТГСК: 5,8 и 8,1 мес. соответственно. При этом

в обеих группах время от обращения в комиссию по отбору до начала поиска донора одинаковое — 1,5 мес. Приведенные показатели свидетельствуют, что обращение из региональных гематологических центров по поводу алло-ТГСК происходит в среднем на 2,5 мес. позже, что в дальнейшем и определяет все последующие различия.

В настоящем исследовании время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК составило в среднем для всех больных 6,8 (0,3–26,0) мес.: при родственном полностью совместимом доноре — 5,8 (0,5–26,0) мес., при гаплоидентичном — 6,1 (0,3–23,5) мес., при неродственном — 8,0 (0,6–8,6) мес. По данным Польской исследовательской трансплантационной группы [13] это время — 5,7 мес. (172,5 (25–1024) дня). При этом авторы отмечают, что время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора составляет 4,9 мес. (147,5 (25–936) дня), а для неродственного полностью совместимого — 8,5 мес. (257 (122–1054) дней). Очевидно, что по данным польских исследователей на поиск и организацию процедуры заготовки и доставки трансплантата от неродственного донора требуется на 3,5 мес. больше, чем от родственных доноров. Однако приведенная публикация датируется 2015 г. и анализирует исследования, выполненные в 1999–2008 гг.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России временной разрыв между сроками выполнения трансплантации от родственного и неродственного доноров несколько меньше — 2 мес., тем не менее и здесь проходит на 1 мес. больше от достижения 1 ПР до алло-ТГСК от родственного донора. Датская группа по результатам анализа популяционного регистра ОМЛ с 2000 по 2014 г. сообщила, что время от диагностики ОМЛ до алло-ТГСК в 1 ПР составило 6 мес. (182 (152–216) дня), а от достижения 1 ПР — 4,3 мес. (128 (96–168) дней) [10]. Отличия во временных интервалах между данными в настоящем исследовании и литературными существенные — от 1 до 2,5 мес. Это, опять же, тот срок, который мог бы быть уменьшен за счет более раннего обращения больных в трансплантационный центр.

Литература

1. Thomas E.D., Buckner C.D., Rudolph R.H., et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*. 1971; 38(3): 267–87.
2. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(6): 647–58. DOI: 10.1038/s41409-023-01943-3.
3. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 906–23. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.
4. Паровичникова, Е.Н. Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Дроков М.Ю. и др. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференциро-

Еще одним из возможных способов оптимизировать своевременную интеграцию алло-ТГСК в программную терапию ОМЛ является развитие трансплантационных технологий на базе уже функционирующих гематологических отделений. Гематологические отделения в медицинских учреждениях третьего уровня, которые выполняют высокодозную химиотерапию, имеют адекватное трансфузионное обеспечение, молекулярный и микробиологический мониторинг, должны стать базой, на которой можно будет сформировать новую модель оказания медицинской помощи методом алло-ТГСК. Это позволяет существенно сократить время от диагностики ОМЛ, достижения полной ремиссии до выполнения алло-ТГСК. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последние 5 лет удалось в рамках таким образом организованной работы уменьшить время до алло-ТГСК в целом для больных ОМЛ в 1 ПР с 6,5 мес. в 2018 г. [17] до 5,8 мес. в 2023 г. Кроме того, в рамках текущего протокола «ОМЛ-21» время от достижения 1 ПР до алло-ТГСК у больных, включенных в многоцентровое исследование, еще более минимизировано — 4,8 (0,33–11,0) мес., а для больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза вообще — 3,4 (0,33–8,0) мес. [18].

Таким образом, алло-ТГСК для подавляющего большинства больных ОМЛ является реально излечивающим методом, но ее интеграция в программную терапию должна выполняться при определенных условиях. Помимо достижения полной, оптимально МОБ-негативной ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, наличия донора, необходимо принимать во внимание и временной фактор. Ни для кого не секрет, что после достижения полной ремиссии регистрация рецидивов может начинаться буквально через месяц. В течение первого полугодия от ее достижения уже у 15–20% больных определяется возврат заболевания. Поэтому для того чтобы вылечить больше больных, следует приблизить выполнение алло-ТГСК к очень ранним срокам после достижения полной ремиссии — желательно 2–3 мес.

References

1. Thomas E.D., Buckner C.D., Rudolph R.H., et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*. 1971; 38(3):267–87.
2. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(6): 647–58. DOI: 10.1038/s41409-023-01943-3.
3. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 906–23. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.
4. Parovichnikova E.N., Lukyanova I.A., Troitskaya V.V., et al. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects // *Terapevticheskiy*

- ванного воздействия. *Терапевтический архив*. 2021; 93(7): 753–62. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946.
5. Kantarjian H.M., Short N.J., Fathi A.T., et al. Acute Myeloid Leukemia: Historical Perspective and Progress in Research and Therapy Over 5 Decades. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(9): 580–97. DOI: 10.1016/j.clml.2021.05.016.
6. Shimony S., Stahl M., Stone R.M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98(3): 502–26. DOI: 10.1002/ajh.26822.
7. Juliusson G., Karlsson K., Lazarevic V.L., et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2006. *Cancer*. 2011; 117(18): 4238–46. DOI: 10.1002/cncr.26033.
8. Tokaz M.C., Baldomero H., Cowan A.J., et al. An Analysis of the Worldwide Utilization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2023; 29(4): 279.e1–279.e10. DOI: 10.1016/j.jct.2022.12.013.
9. Ringdén O., Boumendil A., Labopin M., et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Age > 69 Years with Acute Myelogenous Leukemia: On Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 1975–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.037.
10. Østgård L.S.G., Lund J.L., Nørgaard J.M., et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(2): 314–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.
11. Gale R.P., Barosi G. Transplant indications, guidelines and recommendations: Caveat Emptor. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57: 149–51. DOI: 10.1038/s41409-021-01510-8.
12. Kim M.S., Cai J., Maniar A., et al. Comparison of Classification of Indications for Allogeneic and Autologous Transplant for Adults in ASTCT Guidelines and Evidence Available in Published Literature. *JAMA Intern Med*. 2022; 182(1): 76–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4826.
13. Grosicki S., Holowiecki J., Kuliczowski K., et al. Assessing the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) by analyzing survival end points in defined groups of acute myeloid leukemia patients: a retrospective, multicenter Polish Adult Leukemia Group study. *Am J Hematol*. 2015; 90(10): 904–9. DOI: 10.1002/ajh.24113.
14. Bazarbachi A., Labopin M., Blaise D., et al. Comparable outcomes of haploidentical transplant with TBF conditioning versus matched unrelated donor with fludarabine/busulfan conditioning for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(3): 622–34. DOI: 10.1038/s41409-020-01074-z.
15. Nagler A., Labopin M., Mielke S., et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(7): 791–800. DOI: 10.1038/s41409-023-01980-y.
16. Бондаренко С.Н. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых: дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020. С. 89–90.
17. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В. и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ. *Терапевтически архив*. 2018; 90(7): 14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890714-2220.
18. Parovichnikova E., Lukianova I., Bondarenko S., et al. The role of allo-HSCT in AML cr1 patients with MRD negativity after the first induction course. *HemaSphere*. 2024; 8(S1): P1818.
- arkhiv. 2021; 93(7): 753–62 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946.
5. Kantarjian H.M., Short N.J., Fathi A.T., et al. Acute Myeloid Leukemia: Historical Perspective and Progress in Research and Therapy Over 5 Decades. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(9): 580–97. DOI: 10.1016/j.clml.2021.05.016.
6. Shimony S., Stahl M., Stone R.M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98(3): 502–26. DOI: 10.1002/ajh.26822.
7. Juliusson G., Karlsson K., Lazarevic V.L., et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2006. *Cancer*. 2011; 117(18): 4238–46. DOI: 10.1002/cncr.26033.
8. Tokaz M.C., Baldomero H., Cowan A.J., et al. An Analysis of the Worldwide Utilization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2023; 29(4): 279.e1–279.e10. DOI: 10.1016/j.jct.2022.12.013.
9. Ringdén O., Boumendil A., Labopin M., et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Age > 69 Years with Acute Myelogenous Leukemia: On Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 1975–83. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.037.
10. Østgård L.S.G., Lund J.L., Nørgaard J.M., et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(2): 314–23. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.
11. Gale R.P., Barosi G. Transplant indications, guidelines and recommendations: Caveat Emptor. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57: 149–51. DOI: 10.1038/s41409-021-01510-8.
12. Kim M.S., Cai J., Maniar A., et al. Comparison of Classification of Indications for Allogeneic and Autologous Transplant for Adults in ASTCT Guidelines and Evidence Available in Published Literature. *JAMA Intern Med*. 2022; 182(1): 76–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4826.
13. Grosicki S., Holowiecki J., Kuliczowski K., et al. Assessing the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) by analyzing survival end points in defined groups of acute myeloid leukemia patients: a retrospective, multicenter Polish Adult Leukemia Group study. *Am J Hematol*. 2015; 90(10): 904–9. DOI: 10.1002/ajh.24113.
14. Bazarbachi A., Labopin M., Blaise D., et al. Comparable outcomes of haploidentical transplant with TBF conditioning versus matched unrelated donor with fludarabine/busulfan conditioning for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(3): 622–34. DOI: 10.1038/s41409-020-01074-z.
15. Nagler A., Labopin M., Mielke S., et al. Matched related versus unrelated versus haploidentical donors for allogeneic transplantation in AML patients achieving first complete remission after two induction courses: a study from the ALWP/EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(7): 791–800. DOI: 10.1038/s41409-023-01980-y.
16. Bondarenko S.N. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in program therapy for acute myeloid leukemia in adults: thesis Dr Sci (Med). Saint-Peterburg, 2020 (In Russian).
17. 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/terarkh201890714-2220.
18. Parovichnikova E., Lukianova I., Bondarenko S., et al. The role of allo-HSCT in AML cr1 patients with MRD negativity after the first induction course. *HemaSphere*. 2024; 8(S1): P. 1818.

Информация об авторах

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>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: kuzlara@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Васильева Вера Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: vasilievava4@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Покровская Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением предтрансплантационной подготовки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: pokrovskaya.o@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: mdrokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

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>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантация 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>

Information about the authors

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>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of Intensive Chemotherapy and BMT Department, National Research Center for Hematology,

e-mail: kuzlara@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med), Head of immunochemotherapy department for patients after BMT, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: vasilievava4@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Olga S. Pokrovskaya, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Pre-transplant Preparation, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: pokrovskaya.o@blood.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>

Mikhail Yu. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications after BMT, National Medical Research Center for Hematology,

e-mail: mdrokov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

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>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), 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>

Гапонова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Tatyana V. Gaponova, Dr. Sci. (Med.), First Deputy General Director of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.tatj@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

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>

*** Corresponding author**

Received 10 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024

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/м² в виде постоянной инфузии, дни 1–7; даунорубицин 60 мг/м², дни 1–3); второй курс индукции и один курс консолидации по программе «FLARIDA» (цитарабин 1,5 г/м², дни 1–5; флударабин 25 мг/м², дни 1–5; идарубицин 8 мг/м², 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 г/м², дни 1–5 1 раз в сутки; флударабин 25 мг/м², 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/м² 2 раза в сут; меркаптопурин 60 мг/м², дни 1–5; суммарно 6 курсов (первая группа рандомизации), и «6-МР+Мtx»: 6-меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно; метотрексат 15 мг/м² 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

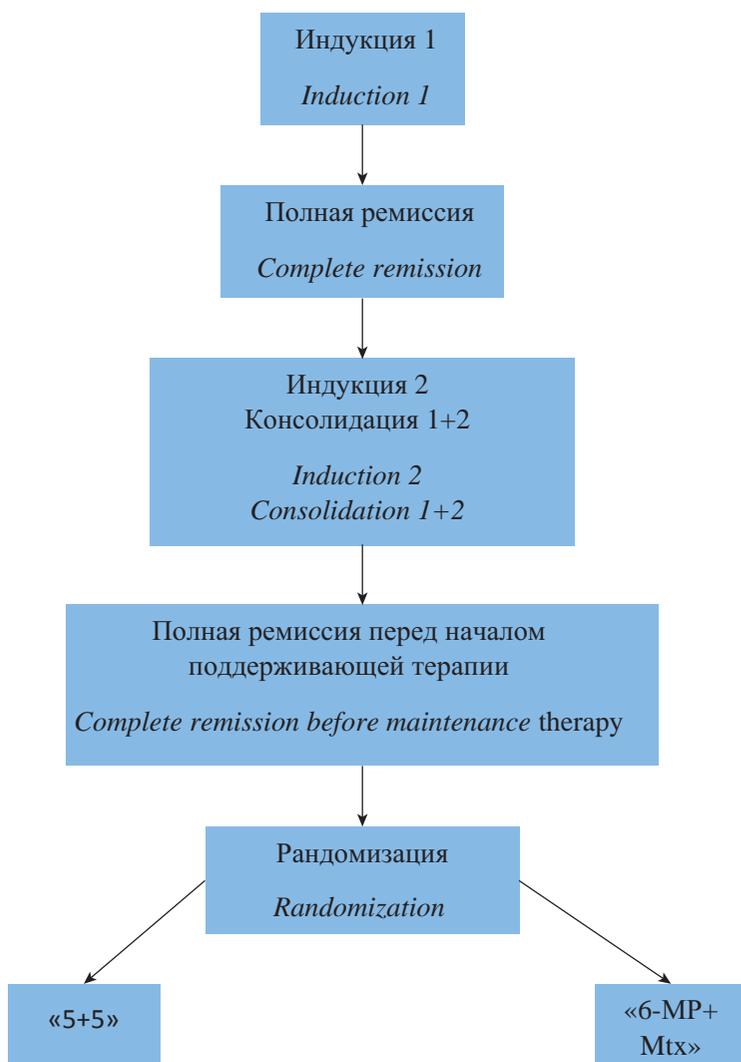


Рисунок 1 Схема рандомизации
Figure 1. Randomization scheme

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

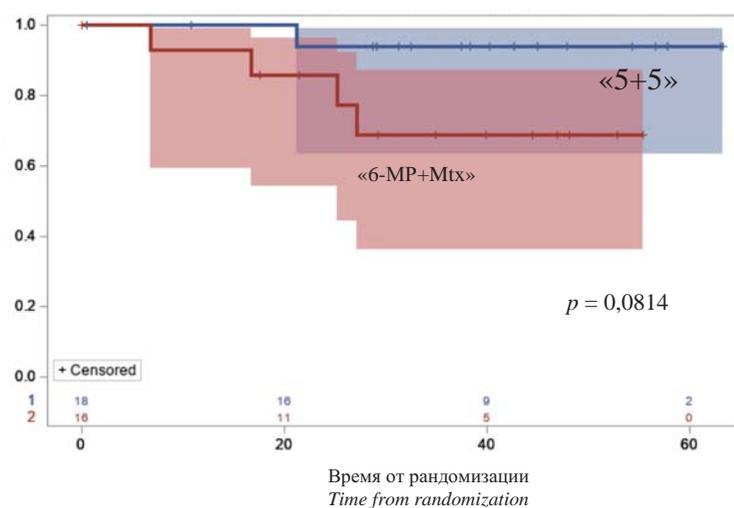


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах рандомизации.

Figure 2. Overall survival in groups of randomization

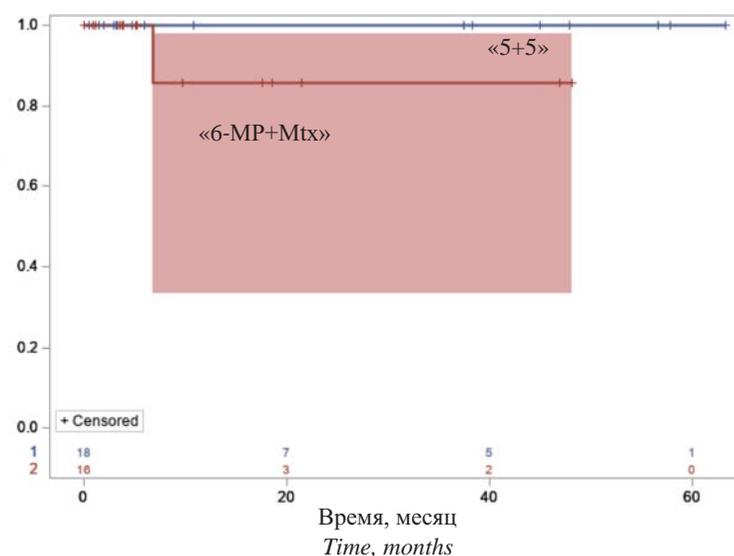


Рисунок 3. Общая выживаемость в группах рандомизации. Трансплантация — цензурирующее событие.

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

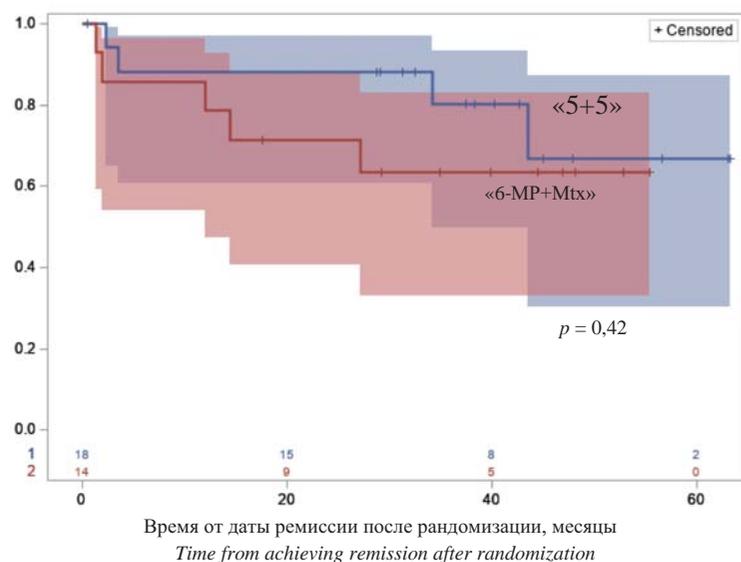


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость в группах рандомизации.

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

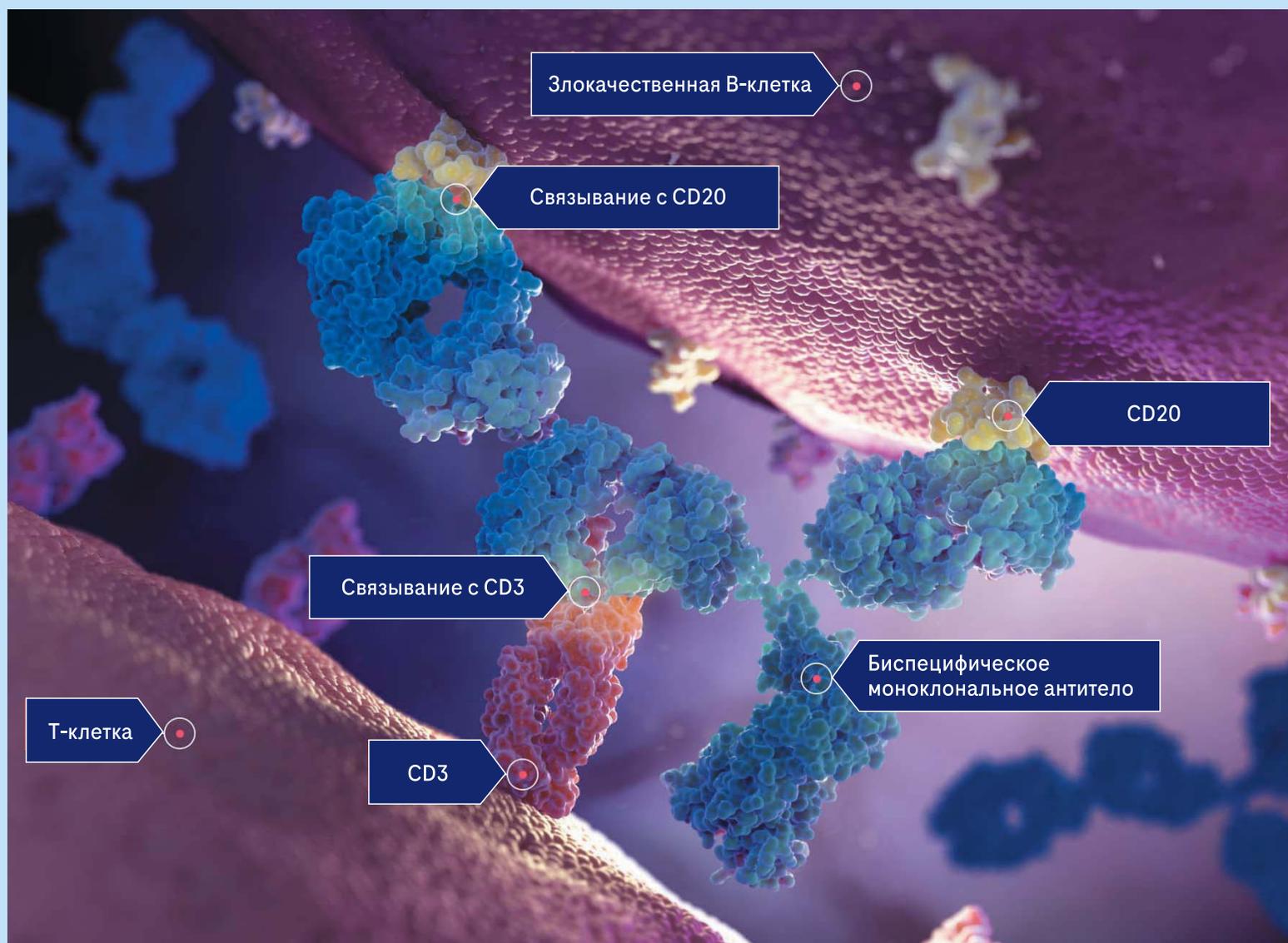
Принята к печати: 14.10.2024

*** Corresponding author**

Received 01 Jul 2024

Accepted 14 Oct 2024

Биспецифические моноклональные антитела CD20×CD3 проявляют высокую противоопухолевую активность за счет вовлечения собственных Т-лимфоцитов пациента для уничтожения злокачественных В-клеток¹⁻⁵



1. Ferl GZ, et al. Clin Transl Sci 2018;11:296–304; 2. Sun LL, et al. Sci Transl Med 2015;7:287ra70; 3. Bacac M, et al. Clin Cancer Res 2018;24:4785–97; 4. Dieckmann NM, et al. J Cell Science 2016;129:2:2881–6; 5. Falchi L et al. (2023) Blood 141 (5): 467–480.

АНАЛИЗ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ: ФОКУС НА *PD-L1/PD-L2* И *СИТА*

Абдурашидова Р.Р.^{1,*}, Рисинская Н.В.¹, Мангасарова Я.К.¹, Сурин В.Л.¹, Шуплецова И.А.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Магомедова А.У.¹, Абрамова Т.В.¹, Никулина Е.Е.¹, Юсупов Р.Ю.³, Куликов С.М.¹, Звонков Е.Е.¹, Ковригина А.М.^{1,2}, Судариков А.Б.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — редкая неходжкинская лимфома. Учитывая иммунофенотип ПМВКЛ, отличный от диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), исследовали aberrации микросателлитных повторов (МСП) в регионах, включающих гены *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*.

Цель: изучить встречаемость aberrаций МСП по 19 локусам панели COrDIS Plus и в регионах генов *PD-L1/PD-L2*, *СИТА* при ПМВКЛ и ДВКЛ, сопоставить с выраженностью иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии PD-L1, HLA-DR при ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 137 больных, из них 86 (62,8 %) ПМВКЛ и 51 (37,2%) ДВКЛ. Проведен анализ с использованием стандартной панели COrDIS Plus, включающей набор праймеров на 19 локусов тетра nukлеотидных повторов. Исследован аллельный дисбаланс (АД) МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (9p24.1) ($n = 68/86$ (79,1 %) при ПМВКЛ; $n = 36/51$ (70,6 %) при ДВКЛ) и *СИТА* (16p13.13) ($n = 71/86$ (82,6 %) при ПМВКЛ; $n = 29/51$ (56,9 %) при ДВКЛ) методом STR-анализа. Больных с гомозиготным наследованием по каждому из исследуемых маркеров в отдельности в дальнейшем не включали в анализ в связи с невозможностью оценки потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH). Оценена экспрессия PD-L1 и HLA-DR иммуногистохимическим методом у 27/86 (31,4 %) больных ПМВКЛ.

Результаты. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов *PD-L1/PD-L2* — у 5/68 (7,4 %) больных ПМВКЛ и 10/36 (27,8 %) ДВКЛ ($p = 0,008$). Aberrации МСП, фланкирующих гены *PD-L1/PD-L2*, были выявлены у 33/63 (52,4 %) больных ПМВКЛ и у 5/26 (19,2 %) больных ДВКЛ ($p = 0,003$; отношение шансов (ОШ) 5,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) [2,8–18,7]). Гомозиготность по обоим маркерам вблизи гена *СИТА* была выявлена у 8/71 (11,3 %) больных ПМВКЛ и 7/29 (24,1 %) ДВКЛ ($p = 0,13$). АД вблизи гена *СИТА* выявлен у 24/63 (38,1 %) больных ПМВКЛ, в группе ДВКЛ не было изменений региона *СИТА* ($p = 0,0001$; ОШ 14,3; 95 % ДИ [2,8–262,5]). При использовании панели COrDIS Plus при ПМВКЛ и ДВКЛ частоты aberrаций тетра nukлеотидных повторов значимо не отличались ($p = 0,78$ для LOH, $p = 0,17$ для EMAST). Не выявлено корреляции между aberrациями МСП вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и выраженностью экспрессии PD-L1 и HLA-DR ($p = 0,402$ и $p = 0,668$ соответственно).

Заключение. Обнаружено значимое более частое изменение профиля МСП регионов генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* у больных ПМВКЛ по сравнению с ДВКЛ. Хромосомный микроматричный анализ в 2 из 3 случаев ПМВКЛ выявил генетические aberrации с участием генов *PD-L1/PD-L2* и/или *СИТА* и одновременно наблюдался АД вблизи этих генов по оценке профиля МСП. Это подтверждает различный патогенез этих заболеваний и дает основание полагать, что наличие АД в указанных локусах свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез. Отсутствовала корреляция между АД областей генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией PD-L1 и HLA-DR соответственно.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, аллельный дисбаланс, MSI, LOH, EMAST, PD-L1, PD-L2, CIITA, HLA-DR, CTLA-4

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом Ракфонда 2/2020.

Для цитирования: Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Мангасарова Я.К., Сурин В.Л., Шуплецова И.А., Чабаяева Ю.А., Магомедова А.У., Абрамова Т.В., Никулина Е.Е., Юсупов Р.Ю., Куликов С.М., Звонков Е.Е., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Анализ микросателлитной нестабильности при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме: фокус на PD-L1/PD-L2 и CIITA. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):297–318. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318>

ANALYSIS OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA: FOCUS ON PD-L1/PD-L2 AND CIITA

Abdurashidova R.R.^{1*}, Risinskaya N.V.¹, Mangasarova Y.K.¹, Surin V.L.¹, Shupletsova I.A.¹, Chabaeva Yu.A.¹, Magomedova A.U.¹, Abramova T.V.¹, Nikulina E.E.¹, Iusupov R.I.³, Kulikov S.M.¹, Zvonkov E.E.¹, Kovrigina A.M.^{1,2}, Sudarikov A.B.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) is a rare non-Hodgkin lymphoma. Considering the immunophenotype of PMBCL, which differs from diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Microsatellite Repeat (MSR) aberrations in regions flanking PD-L1/PD-L2 and CIITA genes were investigated.

Aim: to study the prevalence of MSR aberrations in 19 loci of the COrDIS Plus panel and in the regions of the PD-L1/PD-L2, CIITA genes in PMBCL and DLBCL, and to compare it with the expression level of PD-L1 and HLA-DR in PMBCL.

Materials and methods. The study included 137 patients, 86 (62,8%) with PMBCL and 51 (37,2%) with DLBCL. The analysis was conducted using the standard COrDIS Plus panel, which includes a set of primers for 19 loci of tetranucleotide repeats. The allelic imbalance (AI) of MSR close to the PD-L1/PD-L2 genes (9p24.1) ($n = 68/86$ (79.1%) for PMBCL, $n = 36/51$ (70.6 %) for DLBCL) and CIITA (16p13.13) ($n = 71/86$ (82.6 %) for PMBCL, $n = 29/51$ (56.9 %) for DLBCL) was investigated using STR analysis. Patients with homozygous inheritance for each of the studied markers were excluded from further analysis due to the inability to assess loss of heterozygosity (LOH). The expression of PD-L1 and HLA-DR was assessed by immunohistochemistry in 27/86 (31.4 %) PMBCL patients.

Results. Homozygosity for both markers near the PD-L1/PD-L2 genes was found in 5/68 (7.4 %) of PMBCL patients and 10/36 (27.8 %) of DLBCL patients ($p = 0.008$). Aberrations of MSR flanking the PD-L1/PD-L2 genes were detected in 33/63 (52.4%) of PMBCL patients and 5/26 (19.2 %) of DLBCL patients ($p = 0.003$; OR 5.8; 95% CI [2.8–18.7]). Homozygosity for both markers near the CIITA gene was identified in 8/71 (11.3%) of PMBCL patients and 7/29 (24.1%) of DLBCL patients ($p = 0.13$). AI near the CIITA gene was found in 24/63 (38.1 %) of PMBCL patients, while no changes in the CIITA region were observed in the DLBCL group ($p = 0.0001$; OR 14.3; 95% CI [2.8–262.5]). Using the COrDIS Plus panel, the frequencies of tetranucleotide repeat aberrations did not significantly differ between PMBCL and DLBCL ($p = 0.78$ for LOH, $p = 0.17$ for EMAST). No correlation was found between MSR aberrations near the PD-L1/PD-L2 and CIITA genes and the expression levels of PD-L1 and HLA-DR ($p = 0.402$ and 0.668, respectively).

Conclusion. A statistically significant more frequent alteration in the MSR marker profile of the PD-L1/PD-L2 and CIITA gene regions was found in PMBCL patients compared to DLBCL. Chromosomal microarray analysis in 2 out of 3 PMBCL cases revealed genetic aberrations involving the PD-L1/PD-L2 and/or CIITA genes, and AI of these genes was observed simultane-

ously with the MSR profile evaluation. This confirms the different pathogenesis of these diseases and suggests that the presence of AI in these loci indicates the involvement of these genes in the pathogenesis. There is no correlation between AI in the *PD-L1/PD-L2* and *CIITA* gene regions and the expression of PD-L1 and HLA-DR, respectively.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, allelic imbalance, MSI, LOH, EMAST, PD-L1, PD-L2, CIITA, HLA-DR, CTLA-4

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

Financial disclosure: this study was supported by rakfond grant 2/2020.

For citation: Abdurashidova R.R., Risinskaya N.V., Mangasarova Y.K., Surin V.L., Shupletsova I.A., Chabaeva Yu.A., Magomedova A.U., Abramova T.V., Nikulina E.E., Iusupov R.I., Kulikov S.M., Zvonkov E.E., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. Analysis of microsatellite instability in primary mediastinal large B-cell lymphoma: Focus on *PD-L1/PD-L2* and *CIITA*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):297–318 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-297-318>

Введение

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — это экстранодальная опухоль, которая происходит из В-клеток мозгового слоя тимуса [1]. ПМВКЛ является редким подтипом агрессивной В-клеточной лимфомы, составляя всего 2–4% всех случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) [2]. Редкость ПМВКЛ изначально усложняла ее диагностику, но благодаря специфическим клиническим, морфологическим, иммунологическим и генетическим характеристикам эта опухоль была выделена из диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом (ДВКЛ). Впервые этот подтип лимфомы был описан в 1980-х гг. А. Lichtenstein и соавт. [3]. В пересмотренной европейско-американской классификации лимфоидных неоплазий (REAL) данный тип лимфомы классифицировали как ДВКЛ с поражением средостения [4]. В 1990-х гг. международная группа по изучению экстранодальных лимфом (IELSG) предложила выделить ПМВКЛ в самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант В-клеточных неходжкинских лимфом. В 2008 г. в классификацию ВОЗ ПМВКЛ была внесена как отдельная нозологическая единица [5]. Профилирование экспрессии генов подтвердило различное происхождение ПМВКЛ и ДВКЛ [6, 7]. Исследования последних 10–20 лет были посвящены биологическим особенностям ПМВКЛ, они показали схожий молекулярный портрет ПМВКЛ и классической лимфомы Ходжкина [7, 8].

Ключевой особенностью, характерной для обеих лимфом, является «уход» от иммунного надзора с помощью приобретения множественных генетических aberrаций, включая JAK-STAT и NF-κB сигнальные пути, приводящие к амплификации 9p и гиперэкспрессии PD-L1 (лиганд белка запрограммированной гибели клеток-1) и PD-L2 (лиганд белка запрограммированной гибели клеток-2) [9, 10]. Опухолевые клетки используют PD-1/PD-L1-сигнальный путь для «ухода» от иммунного надзора, предотвращая активацию опухолеспецифических Т-лимфоцитов [10].

Для ПМВКЛ характерно снижение экспрессии МНС-II (Major Histocompatibility Complex II, глав-

ный комплекс гистосовместимости 2-го класса), которая может быть следствием транслокаций с участием гена *CIITA* (Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator, трансактиватор главного комплекса гистосовместимости II класса), что наблюдается в 40% случаев ПМВКЛ [7, 11, 12]. Кроме того, при гапло-недостаточности *CIITA* за счет делеций в области 16p экспрессия МНС класса II может подавляться доминантно-негативным образом [13]. Это приводит к снижению иммуногенности опухолевых клеток и «уходу» от иммунного надзора. Последствия перестроек гена *CIITA*, по-видимому, разнообразны, о чем свидетельствует наличие множественных транслокационных партнеров. Функциональные последствия слияния *CIITA* с генами-партнерами *PD-L1* и *PD-L2* представляют собой гиперэкспрессию PD-L1 и PD-L2, что усиливает эффект иммунной толерантности [8, 11]. Многие из этих генетических особенностей не являются специфичными и могут встречаться при ДВКЛ, но только иммунопривилегированных локализаций, таких как яички, центральная нервная система, стекловидное тело, что предполагает биологический «перекрест» с ПМВКЛ [14–17]. Особенности патогенезов этих заболеваний обусловлена чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек (иИКТ) при ПМВКЛ и неэффективность их у больных ДВКЛ NOS (Not Otherwise Specified) [18, 19].

ПМВКЛ и ДВКЛ имеют существенные различия не только в патогенезе, но и в эпидемиологических характеристиках. ПМВКЛ чаще диагностируют у молодых женщин [20, 21]. Средний возраст больных составляет 30 лет, в то время как ДВКЛ чаще болеют мужчины старшей возрастной группы с медианой возраста 60 лет [22]. Несмотря на это, существуют случаи, когда ПМВКЛ встречается в старшей возрастной группе, а ДВКЛ протекает с изолированным поражением средостения [16, 23]. Это может приводить к диагностическим ошибкам и неправильному выбору лечения. При использовании профилирования экспрессии генов или секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) подобные ошиб-

ки были бы исключены, однако сложность и высокая стоимость методик ограничивает их использование в клинической практике [14, 17].

Микросателлитные повторы (МСП), или короткие tandemные повторы (Short Tandem Repeats, STRs), занимающие около 3% генома человека, представляют собой участки ДНК, состоящие из повторяющихся коротких последовательностей длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов [24, 25]. Эти повторы за счет своей мультиаллельности и высокого индекса гетерозиготности могут служить маркерами потери генетического материала в исследуемых регионах генов, приводящей к их гаплонедостаточности [26]. Кроме того, появление в геноме опухоли мутантных аллелей STR за счет вставок/делеций мономеров tandemных повторов может свидетельствовать о дефиците системы репарации ДНК и нестабильности генома [27].

Микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability, MSI) — это состояние, при котором выявляется накопление ошибок в микросателлитных участках из-за нарушений в системе репарации ДНК (Mismatch Repair, MMR) [28]. Инактивация любого из генов MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*) приводит к гипермутабельности МСП и MSI [29]. Нарушения в системе репарации, выявляемые по нестабильности микросателлитов, приводят к широкомасштабным изменениям в геноме, включая дисрегуляцию генов, нарушения клеточного цикла и апоптоза [30].

MSI является характерной чертой некоторых типов рака, включая колоректальный рак, некоторые формы эндометриального рака [28, 31]. Для выявления MSI используются иммуногистохимические (ИГХ) и молекулярно-генетические методы [29]. В рекомендациях семинара Национального института рака 1998 г., называемых рекомендациями Bethesda, приведена эталонная панель из 5 микросателлитных маркеров, включающая 2 мононуклеотидных (*BAT-25* и *BAT-26*) и 3 динуклеотидных повтора (*D2S123*, *D5S346* и *D17S250*) для MSI-ПЦР-тестирования [32]. Нестабильность 2 или более из этих маркеров классифицируется как MSI высокого уровня (Microsatellite Instability — high, MSI-H), один aberrантный маркер или отсутствие aberrаций маркеров — как микросателлитная стабильность (Microsatellite Stability, MSS) [32]. В 2004 г. рекомендации Bethesda были пересмотрены, и теперь рекомендуют использовать панель, полностью состоящую из мононуклеотидных повторов [33]. Панель Bethesda показала наилучшую чувствительность при колоректальном раке [34]. Обнаружение MSI при помощи мультигенных NGS панелей (Illumina MiSeq, MSK-IMPACT, Foundation One, MSI-sensor и др.) стало альтернативой стандартному тестированию MSI-полимеразной цепной реакцией (ПЦР), эта технология позволяет одновременно оценивать большое количество МСП и мутационную нагрузку опухоли, но высокая стоимость и отсутствие стандартиза-

ции методики ограничивает применение в практике [35, 36].

Идентифицируемые в лабораторной практике aberrации тетрануклеотидных МСП позволяют исследовать EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, aberrации микросателлитных тетрануклеотидных повторов) и LOH (loss of heterozygosity, феномен потери гетерозиготности). EMAST ассоциирован с функциональным дефицитом MSH3 — компонента комплекса MMR, ответственного за репарацию олигонуклеотидных участков неспаренных цепей ДНК, клиническое значение EMAST и его связь с MSI остаются неясными [37].

Феномен LOH гетерогенен и может быть вызван различными нарушениями, включая изменения кариотипа, митотический кроссинговер, явление однородительской дисомии, а также нарушениями систем репарации, такими как NHEJ (Non-Homologous End Joining) [38, 39]. LOH отражает утрату одной из копий гена или хромосомной области, что может быть потенциально онкогенным событием, а локализация хромосомной aberrации указывает на вовлеченные в онкогенез гены [39]. Механизмы возникновения LOH вариабельны, и их варианты напрямую не могут быть идентифицированы по изменению микросателлитного профиля. Влияние LOH на экспрессию белка также гетерогенно, например при делеции экспрессия снижается, копий-нейтральная потеря гетерозиготности (Copy neutral Loss Of Heterozygosity, cnLOH) может не влиять на выраженность экспрессии, а дупликация и амплификация, наоборот, приводят к гиперэкспрессии.

В онкогематологии нестабильность МСП изучена недостаточно, в единичных публикациях показано, что aberrации МСП в большей степени характерны для агрессивных В-клеточных лимфом ($p < 0,05$) [40, 41]. Ранее в исследовании ПМВКЛ ($n = 72$) с использованием стандартной панели Bethesda и панели STR-маркеров COrDIS Plus, включающей 19 локусов, MSI-H не была обнаружена ни у одного больного, и только у 55,5% (40/72) больных были выявлены aberrации тетрануклеотидных STR-повторов, не оказавшие влияния на прогноз заболевания [42]. Возможно, редкая встречаемость aberrаций МСП при ПМВКЛ обусловлена тем, что стандартные панели исследования не включают локусы генов, участвующие в патогенезе ПМВКЛ. Исследование МСП и связанной с ними нестабильности при ПМВКЛ может помочь в разработке новых терапевтических подходов и способов прогнозирования эффективности ИКТ.

Цель настоящей работы — изучить встречаемость aberrаций МСП по 19 локусам панели COrDIS Plus и в регионах *PD-L1/PD-L2*, *CIITA* при ПМВКЛ и ДВКЛ, сопоставить полученные данные с выраженностью ИГХ-экспрессии *PD-L1* и *HLA-DR* при ПМВКЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 137 больных, из них 86 (62,8%) ПМВКЛ и 51 (37,2%) ДВКЛ. Группа больных ДВКЛ выбрана в качестве группы сравнения в связи с молекулярно-генетическими отличиями от ПМВКЛ и редким ответом на терапию и ИКТ [19]. В контрольную группу были включены больные с *de novo* ДВКЛ (88,2%, $n = 45/51$) и ДВКЛ в результате трансформации из фолликулярной лимфомы (11,8%, $n = 6/51$), из них 88,2% (45/51) нодальных, 11,8% (6/51) экстранодальных ДВКЛ, в том числе 1,9% (1/51) ДВКЛ, ассоциированной с вирусом Эпштейна — Барр. Преимущественно это были больные с *non*GSV подтипом 68,6% (35/51). Больные, включенные в исследование, проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с апреля 2007 по декабрь 2022 г. В качестве критериев формирования выборки были использованы следующие показатели: впервые установленный диагноз лимфомы, отсутствие предшест-

вующего лечения. Объем выборки больных ПМВКЛ и ДВКЛ был обусловлен наличием материала. Объем исследования для каждого больного по различным маркерам определялся только количеством и качеством биоматериала. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ [43]. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Медиана возраста больных ПМВКЛ составила 31 год (19–69), для ДВКЛ — 56 лет (18–81) ($p < 0,0001$). Группы не были сбалансированы по полу, возрасту и стадии, что объясняется эпидемиологическими особенностями заболеваний.

Молекулярный анализ

Опухолевый материал для исследования был представлен биоптатами образования средостения ($n = 82/137$, 59,9%), лимфатических узлов ($n = 48/137$, 35%), экстранодальной локализации ($n = 7/137$, 5,1%). Использовали замороженные образцы тканей ($n = 90/137$, 65,7%) банка лаборатории молекуляр-

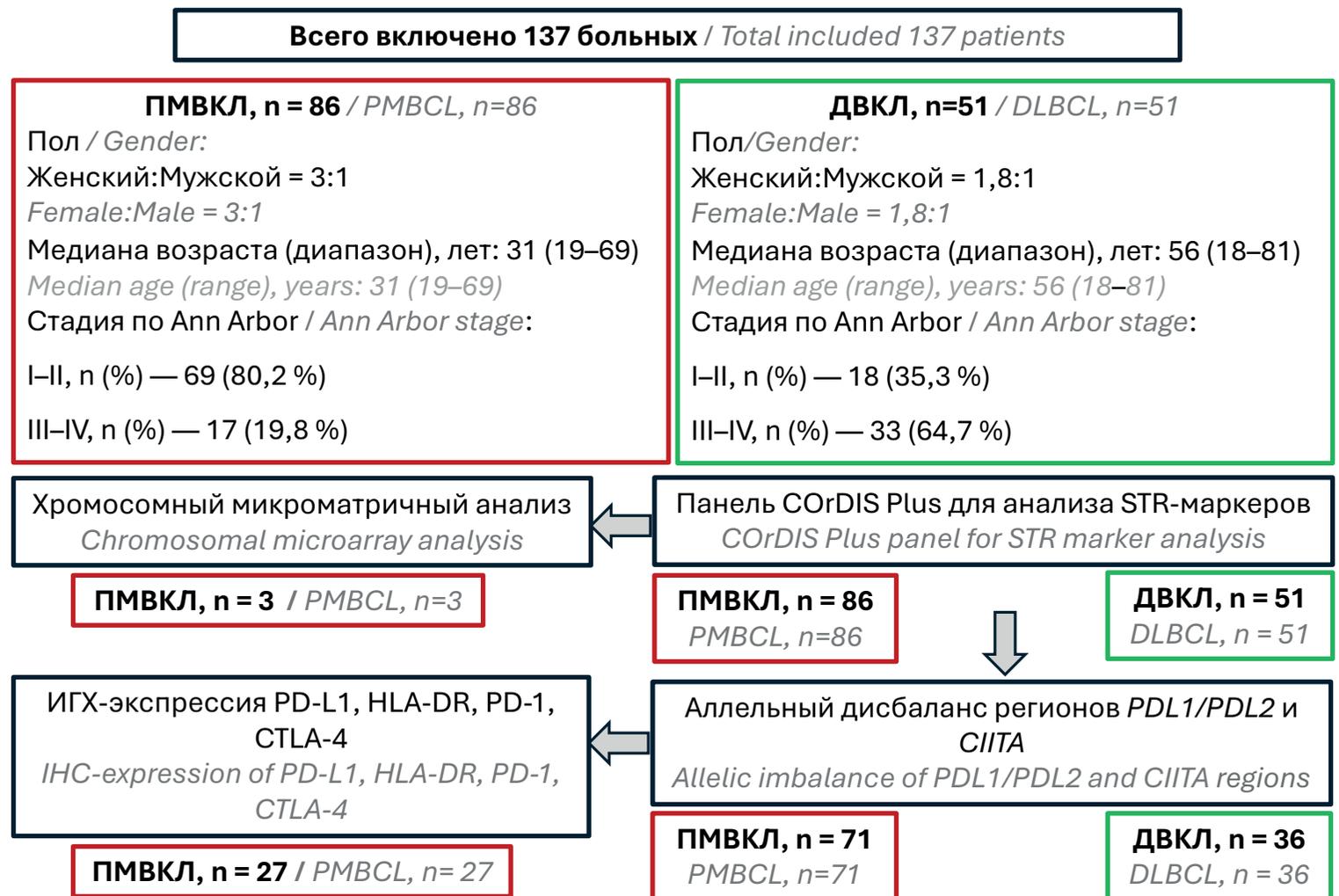


Рисунок 1. Дизайн проспективного исследования

Примечание: Здесь и в таблицах 1–3, рисунках 2–9: STR — короткий tandemный повтор; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; PD-L2 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; CIITA — трансактиватор главного комплекса гистосовместимости II класса; HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген, сублокус –DR.

Figure 1. Design of the prospective study

Note. Here and in Tables 1–3, Figures 2–9: STR — Short Tandem Repeat; PD-L1 — Programmed cell death 1 ligand 1; PD-L2 — Programmed cell death 1 ligand 2; CIITA — Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator; IHC-expression — protein expression assessed by immunohistochemistry; HLA-DR — human leucocytes antigen sublocus –DR.

ной гематологии «НМИЦ гематологии» Минздрава России и срезы с парафиновых блоков ($n = 47/137$, 34,3%), находящихся на хранении в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

ДНК опухоли была выделена из биоптатов, взятых при установлении диагноза. У всех больных для исключения герминального характера изменения ДНК, неспецифических генетических aberrаций, сопутствующих воспалительному процессу, помимо анализа опухолевого материала проводили исследование клеток периферической крови или костного мозга без специфического поражения.

В соответствии с источником исследуемого материала применяли стандартные методики пробоподготовки [44, 45]. Определение концентрации раствора ДНК выполняли на флуориметре «Qubit 4,0» (Thermo Fisher Scientific, США). Паттерны LOH и EMAST были проанализированы с использованием набора мультиплексной ПЦР «COrDIS Plus» для амплификации 19 локусов STR (D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, CSF1PO, FGA, TH01, TPOX, VWA, DIS1656, D 2 C441, D10S1248, D12S391, D22S1045 и SE33) и локусов амелогенина X и амелогенина Y (ООО «Гордиз», Москва, Россия).

Авторами разработана диагностическая система для исследования аллельного дисбаланса (АД) МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m)) и *СИТА* (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m)) методом STR-ПЦР (авторские праймеры В.Л. Сурина). Подобный подход ранее нередко был использован для выявления потери HLA-гаплотипа [46].

Пары праймеров для специфической амплификации МСП области 16p13.13. имели следующие нуклеотидные последовательности: FAM-tgcattgtgcatccagcct прямой и aggggtgcgtgctggttatg обратный для (CA)_n и FAM-ccagcccagcactgtgacct прямой и ttagcctctagagtagctggg обратный для (GT)_m. Локализация исследуемых МСП *СИТА*-20kbp- (CA)_n-130kbp- (GT)_m-180kbp-*SOCS1*. Пары праймеров для специфической амплификации МСП 9p24.1 имели следующие нуклеотидные последовательности: ggcattctgcttgaccatga прямой и FAM-agtagtgagccgagatcttg обратный для (TTAT)_m и tccatgttgccacaatgaca прямой и FAM-gaggctgtgggtgggacgat обратный для (GT)_n. Локализация исследуемых МСП *ЖАК-2*—*INSL6*—*PD-L1*-11kbp- (GT)_n-31.5kbp-*PD-L2*-9.5kbp- (TTTA)_m. Исследование проводили путем амплификации искомым локусов в четырех ПЦР-реакциях с использованием специфических праймеров на автоматическом термоциклере DNAEngine (BioRad, США) с последующим капиллярным электрофорезом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ООО «Синтол», Россия). На рисунке 2 на примере МСП GT вблизи гена *PD-L1* представлена схема, отражающая локализацию МСП, этапы работы и примеры полученных

результатов. Больные с гомозиготным наследованием имели одинаковое количество МСП по обоим аллелям, в отличие от гетерозигот (рис. 2 А и Б). В качестве LOH-позитивных случаев рассматривали изменение интенсивности флуоресценции продукта одного из аллелей при их гетерозиготном наследовании в сравнении с контрольным образцом (рис. 2 В). В качестве EMAST-позитивных случаев рассматривали примеры появления нового аллеля как минимум одного ди-три или тетра-нуклеотидного локуса (рис. 2 Е). В случае *cnLOH* утрачивается один аллель и происходит дупликация второго аллеля, что в результате дает две абсолютно идентичные копии фрагмента ДНК на гомологичных хромосомах (рис. 2 Г). В случае дупликации или амплификации фрагмента ДНК, содержащего МСП, наблюдается АД, то есть разное количество копий аллелей МСП дают разную высоту пиков флуоресценции ПЦР ампликонов гетерозиготного локуса (рис. 2 Д). Таким образом, различные количественные изменения МСП в опухоли, в сравнении с контрольным образцом, могут проявляться АД, и на основании фрагментного анализа нельзя достоверно предположить, какое нарушение привело к АД (делеция, дупликация и т. д.).

Хромосомный микроматричный анализ

С целью подтверждения диагностической достоверности разработанной системы праймеров для 3 больных ПМВКЛ выполнили хромосомный микроматричный анализ (ХМА) образцов опухолевой ДНК. Анализ выполняли с использованием системы «Геноскан 3000» (Thermo Fisher Scientific, США) (РУ № ФСР 2010/08511 от 11.08.2010) согласно протоколу производителя на микроматрице «FFPE OncoScan». Анализ проводили в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва, Россия). Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения «Multi Sample Viewer» (v.1.1.0,11) и «Chromosome Analysis Suite» (ChAS 4.3.0,71) (Thermo Fisher Scientific, США). Использовалось пороговое значение ≥ 5000 Кб для участков *cnLOH* и 50 Кб для делеций и дупликаций [47].

Оценка экспрессии *PD-L1*, *HLA-DR*

В проспективное исследование по оценке ИГХ-экспрессии *PD-L1*, *HLA-DR* включены 27/86 (31,4%) больных ПМВКЛ. Патоморфологическое исследование выполнено на биоптатах опухоли средостения ($n = 25/27$, 92,6%), лимфатических узлов ($n = 1/27$, 3,7%), биоптатах экстрамедиастинального поражения ($n = 1/27$, 3,7%). Дополнительно к основной диагностической ИГХ-панели (CD20, CD3, CD30, PAX5, CD23, IgM, Ki-67) проведены реакции с антителами к исследуемым антигенам: *PD-L1* (кроличьи моноклональные антитела *PD-L1* (28-2, CELL MARQUE (США)), *HLA-DR* (моноклональные мышинные антитела *HLA-*

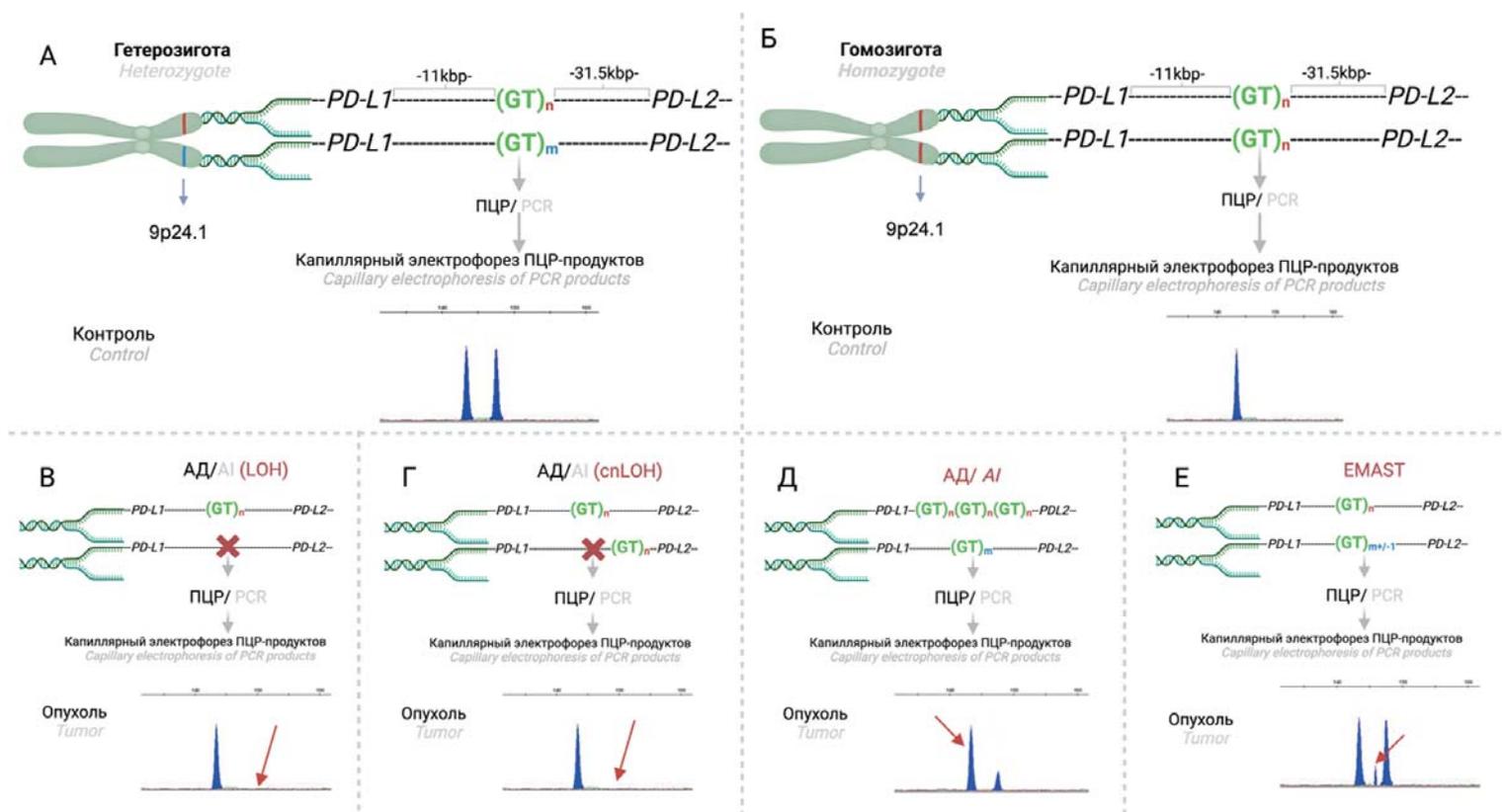


Рисунок 2. Схема, представляющая хромосомные события, приводящие к АД микросателлитного повтора GT, и их отражение в изменении профиля МСП
Примечание. здесь и в таблицах 1–3, рисунках 2–9: GT — повторяющиеся динуклеотидные последовательности вблизи гена PD-L1; АД — аллельный дисбаланс; ПЦР — полимеразная цепная реакция; LOH — феномен потери гетерозиготности; cnLOH — количественно-нейтральная потеря гетерозиготности; EMASТ — инделы (инсерции/делеции) микросателлитных тетра-нуклеотидных повторов. Рисунок сформирован с помощью программы BioRender.
Figure 2. Diagram representing chromosomal events leading to AI of the GT microsatellite repeat and their reflection in the alteration of the MSR profile
Note. here and in Tables 1–3, Figures 2–9: GT are repeating dinucleotide sequences near the PD-L1 gene; AI — allelic imbalance; PCR — polymerase chain reaction; LOH — loss of heterozygosity; cnLOH — copy neutral loss of heterozygosity; EMASТ — elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats. The figure was generated using the BioRender program.

DR (TAL.1B5, Dako (Дания)). Окрашивание проводили по стандартному протоколу «ИНС protocol F» с использованием готовой системы детекции, имеющей высокую степень усиления сигнала без биотина с использованием иммуостейнера Leica Bond-MAX. Все этапы окрашивания проводились автоматически. В качестве заключающей среды использовали среду Surgipath Sub-X Leica. Предварительно были подобраны опытным путем разведения необходимых антител и тип буфера для демаскировки ER1 (pH = 6) или ER2 (pH = 9).

Для антител к PD-L1 и HLA-DR оценку экспрессии производили в крупных опухолевых клетках CD20⁺ полуколичественным методом. Реакцию считали достоверной при наличии «внутреннего» позитивного контроля — мелких Т-клеток, макрофагов. Пороговое значение составило 50% позитивных крупных опухолевых клеток.

Статистический анализ

Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий

Фишера и критерий χ^2 в случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации было более 5. В качестве мер связи приведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ проводили с использованием процедур пакета R 4.1 (США). Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ aberrаций МСП с использованием стандартной панели праймеров. Первым этапом для выборки из 86/86 (100%) больных ПМВКЛ и 51/51 (100%) случая ДВКЛ провели анализ STR-маркеров с использованием панели COrDIS Plus. В таблице 1 показана частота встречаемости aberrаций LOH и EMASТ по 19 STR-локусам и локусам амелогенина.

Не обнаружено статистически достоверных отличий в частоте встречаемости LOH и EMASТ в исследуемых группах. LOH в локусах STR обнаружен у 43/86 больных (50%) ПМВКЛ и 26/51 ДВКЛ (50,9%) ($p = 0,78$). EMASТ был обнаружен у 44/86 больных (51,2%) ПМВКЛ и 12/51 ДВКЛ (23,5%) ($p = 0,17$). Однако при сравнительном анализе частоты встречаемости EMASТ отдельно по каждому локусу были

Таблица 1. LOH и EMASТ по локусам панели COrDIS Plus при ПМВКЛ и ДВКЛ
Table 1. LOH and EMASТ by loci of the COrDIS Plus panel in PMBCL and DLBCL

Маркер Marker	Хромосомная локализация Chromosomal localization	ПМВКЛ/ <i>PMBCL</i> , n = 86		ДВКЛ/ <i>DLBCL</i> , n = 51		p-value LOH/ <i>EMASТ</i>
		LOH, n (%)	EMASТ, n (%)	LOH, n (%)	EMASТ, n (%)	
D1S1656	1q42	9 (10,5)	1 (1,2)	2 (3,9)	2 (3,9)	0,149/0,311
D2S441	2p14	9 (10,5)	3 (3,5)	3 (5,9)	1 (2)	0,316/0,523
D3S1358	3p21.31	3 (3,5)	0	4 (7,8)	1 (2)	0,233/0,372
D5S818	5q23.2	3 (3,5)	3 (3,5)	1 (2)	1 (2)	0,523/0,523
D7S820	7q21.11	4 (4,7)	4 (4,7)	6 (11,8)	0	0,115/0,151
D8S1179	8q24.13	8 (9,3)	2 (2,3)	3 (5,9)	1 (2)	0,358/0,689
D10S1248	10q26.3	3 (3,5)	4 (4,7)	6 (11,8)	0	0,065/0,151
D12S391	12p13.2	12 (14)	10 (11,6)	2 (3,9)	2 (3,9)	0,052/0,106
D13S317	13q31.1	5 (5,8)	10 (11,6)	1 (2)	2 (3,9)	0,273/0,106
D16S539	16q24.1	6 (7)	3 (3,5)	5 (9,8)	1 (2)	0,388/0,523
D18S51	18q21.33	4 (4,7)	6 (7)	5 (9,8)	2 (3,9)	0,204/0,371
D21S11	21q21.1	6 (7)	7 (8,1)	1 (2)	0	0,191/0,035
D22S1045	22q12.3	2 (2,3)	2 (2,3)	1 (2)	1 (2)	0,689/0,689
CSF1PO	5q33.1	3 (3,5)	2 (2,3)	0	0	0,244/0,392
FGA	4q31.3	5 (5,8)	4 (4,7)	3 (5,9)	3 (5,9)	0,629/0,520
SE33	6q14	4 (4,7)	18 (20,9)	7 (13,7)	2 (3,9)	0,061/0,004
TH01	11p15.5	1 (1,2)	2 (2,3)	1 (2)	0	0,608/0,392
TPOX	2p25.3	2 (2,3)	1 (1,2)	1 (2)	0	0,689/0,628
VWA	12p13.31	3 (3,5)	1 (1,2)	1 (2)	2 (3,9)	0,316/0,311
Амелогенин X M55418 <i>Amelogenin X M55418</i>	Xp22.1-22.3	0	0	0	0	-
Амелогенин Y M55419 <i>Amelogenin Y M55419</i>	Yp11.2	3 (3,5)	0	6 (11,8)	0	0,065/-*

Примечание: p для LOH 0,065, «-» — отсутствие данных для p по EMASТ, что связано с отсутствием или редкой встречаемостью маркера.

Note: * p-value for LOH 0.065, «-» — indicates the absence of p-value data for EMASТ due to the absence or rare occurrence of the marker.

обнаружены статистически достоверные отличия в локусах 21q21.1 и 6q14. EMASТ 21q21.1 выявлен у 7/86 (8,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи анализируемого маркера (p = 0,035). Вовлечение STR-локусов вблизи 6q14 было выявлено у 18/86 (20,9%) и в 2/51 (3,9%) случаев (p = 0,004) в группах ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. EMASТ в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще выявляли при ПМВКЛ.

Таким образом, около половины случаев ПМВКЛ и ДВКЛ имели аберрации МСП по одному или нескольким локусам, включенным в стандартную панель COrDIS Plus, но EMASТ в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще встречались при ПМВКЛ (p = 0,035 и p = 0,004 соответственно).

Результаты анализа аберраций микросателлитных повторов с использованием оригинальной панели праймеров

Исследован АД МСП регионов генов PD-L1/PD-L2 (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m) (n = 68/86 (79,1%) при ПМВКЛ, n = 36/51 (70,6%) при ДВКЛ) и СИТА

(локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m) (n = 71/86 (82,6%) при ПМВКЛ, n = 29/51 (56,9%) при ДВКЛ) методом STR-ПЦР с помощью оригинальной панели праймеров.

Всем больным исходно на материале без специфического поражения был проведен анализ наследования по изучаемым маркерам методом STR-ПЦР. Больные с гомозиготным наследованием по каждому из исследуемых маркеров в отдельности в дальнейшем не включались в анализ в связи с невозможностью оценки LOH. Гомозиготность по обоим маркерам вблизи гена СИТА была выявлена у 8/71 (11,3%) больных ПМВКЛ и 7/29 (24,1%) ДВКЛ (p = 0,13). Гомозиготность по обоим маркерам вблизи генов PD-L1/PD-L2 — у 5/68 (7,4%) больных ПМВКЛ и 10/36 (27,8%) ДВКЛ (p = 0,008). Гомозиготное наследование обоих маркеров вблизи генов PD-L1/PD-L2 чаще встречалось у больных ДВКЛ, тогда как частота гомозиготности по маркерам вблизи гена СИТА не отличалась. Характеристика больных по варианту наследования представлена в таблице 2.

Феномен АД хотя бы по одному локусу исследуемых МСП (9p24.1 и 16p13.13) был идентифицирован

Таблица 2. Варианты наследования 9p24.1 (вблизи PD-L1/PD-L2) и 16p13.13 (вблизи СИТА (CA/GT))
Table 2. Inheritance patterns of 9p24.1 (near the PD-L1/PD-L2) and 16p13.13 (near the CIITA (CA/GT))

Хромосомная локализация (гены) Chromosomal localization (genes)	ПМВКЛ/ <i>PMVCL</i> , n = 68			ДВКЛ/ <i>DLVCL</i> , n = 36		
Гомозигота 9p24.1 (вблизи PD-L1 и PD-L2), n (%) Homozygote 9p24.1 (near PD-L1 and PD-L2), n (%)	5/68 (7,4)			10/36 (27,8)		
Гетерозигота 9p24.1 (вблизи PD-L1 и/или PD-L2), n (%) Heterozygote 9p24.1 (near PD-L1 and/or PD-L2), n (%)	63/68 (92,6%)			26/36 (72,2%)		
	PD-L1, PD-L2, n (%)	PD-L1, n (%)	PD-L2, n (%)	PD-L1, PD-L2, n (%)	PD-L1, n (%)	PD-L2, n (%)
	26/68 (38,2)	41/68 (60,3)	48/68 (70,6)	9/36 (25)	18/36 (50)	17/36 (47,2)
	ПМВКЛ/ <i>PMVCL</i> , n = 71			ДВКЛ/ <i>DLVCL</i> , n = 29		
Гомозигота 16p13.13 (вблизи СИТА (CA и GT)), n (%) Homozygote 16p13.13 (near the CIITA (CA and GT)), n (%)	8/71 (11,3)			7/29 (24,1)		
Гетерозигота 16p13.13 (вблизи СИТА (CA и/или GT)), n (%) Heterozygote 16p13.13 (near the CIITA (CA and/or GT)), n (%)	63/71 (88,7%)			22 (75,9%)		
	CA, GT, n (%)	CA, n (%)	GT, n (%)	CA, GT, n (%)	CA, n (%)	GT, n (%)
	38/71 (53,5)	51/71 (71,8)	50/71 (70,4)	8/29 (27,6)	15/29 (51,7)	15/29 (51,7)

Примечание: Здесь и в таблице 3, рисунке 7: CA и GT — повторяющиеся динуклеотидные последовательности вблизи гена СИТА.
 Note: here and in Table 3, Figure 7: CA and GT are repeating dinucleotide sequences near the CIITA gene.

у 48/63 (76,2%) и 5/26 (19,2%) больных ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно ($p < 0,0001$; ОШ 10,9; 95% ДИ [3,9–35,4]). По обоим исследуемым хромосомам у 9/63 (14,3%) и у 0/26 больных ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно ($p = 0,022$). Вовлечение STR-локусов, локуса 9p24.1 было выявлено у 33/63 (52,4%) и в 5/26 (19,2%) случаев ($p = 0,003$; ОШ 5,8; 95% ДИ [2,8–18,7]) ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. АД по обоим маркерам локуса 9p24.1 был обнаружен у 14/63 (22,2%) больных ПМВКЛ.

АД локуса 16p13.13 выявлен у 24/63 (38,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи СИТА ($p = 0,0001$; ОШ 14,3; 95% ДИ [2,8–262,5]). АД по обоим маркерам локуса 16 p13.13 был обнаружен у 13/63 (20,6%) больных ПМВКЛ. Результаты исследования частоты встречаемости АД МСП, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и СИТА у больных ПМВКЛ и контрольной группы больных ДВКЛ представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о более частом АД МСП ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и СИТА у больных ПМВКЛ в сравнении с ДВКЛ ($p = 0,003$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Сопоставление стандартной и новой панели анализа микросателлитных повторов

На тепловой карте (рис. 3) показано сопоставление результатов анализа aberrаций МСП по локусам стандартной панели и локусам 9p24.1 и 16p13. Для ПМВКЛ показано более частое выявление aberrаций МСП по локусам 9p24.1 и 16p13. А для ДВКЛ информативность стандартной и оригинальной панели праймеров значимо не отличалась.

Результаты хромосомного микроматричного анализа

Для подтверждения полученных данных методом ПЦР и верификации хромосомных aberrаций, приводящих к АД 3/68 (4,4%), большим ПМВКЛ выполнили ХМА опухолевой ДНК.

У больного № 1 с потерей гетерозиготности МСП, ближайших к 9p24.1, был выявлен aberrантный молекулярный кариотип с признаками гетерогенности опухоли и амплификацией 9p24.1 (рис. 4). У больного № 2 с потерей гетерозиготности МСП, ближайших к 9p24.1 и 16p13.13, был выявлен aberrантный молекулярный кариотип с псевдогипердиплоидией фрагментов короткого плеча 9-й хромосомы (потеря гетерозиготности + увеличение количества полностью идентичных копий ДНК) и *cnLOH* на коротком плече 16-й хромосомы (рис. 5). У больной № 3 без АД МСП, ближайших к 9p24.1 и 16p13.13, методом ХМА вариации копий количества ДНК (CNV) и *cnLOH* не были выявлены (рис. 6).

При проведении ХМА опухолевой ДНК продемонстрировано, что амплификация, псевдогипердиплоидия и *cnLOH* проявляются aberrациями МСП. Таким образом, aberrации МСП вблизи интересующих регионов могут быть проявлением геномной нестабильности. Однако на основании исследования aberrаций МСП можно выявить вовлечение исследуемых локусов в патогенез, но невозможно верифицировать хромосомное событие (например, делеция или дупликация), ведущее к АД.

Результаты оценки экспрессии PD-L1 и HLA-DR

ИГХ выполнено у 27 (31,4%) из 86 больных ПМВКЛ. В исследованной группе у 10/27 (41,3%) больных от-

Таблица 3. Частота встречаемости аллельного дисбаланса микросателлитных повторов, ближайших к генам PD-L1/PD-L2 и CIITA, у больных ПМВКЛ и ДВКЛ

Table 3. Frequency of allelic imbalance in microsatellite repeats adjacent to PD-L1/PD-L2 and CIITA genes in patients with PMBCL and DLBCL

Хромосомная локализация (гены) Chromosomal localization (genes)	ПМВКЛ/PMBCL, n = 63				ДВКЛ/DLBCL, n = 26				p	Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]			
АД 9p24.1 (вблизи PD-L1/PD-L2), n (%) AI 9p24.1 (near PD-L1/PD-L2), n (%)	33/63 (52,4)				5/26 (19,2)				p = 0,003	5,8 [2,8–18,7]			
	LOH, n (%)		EMAST, n (%)		LOH, n (%)		EMAST, n (%)			LOH		EMAST	
	30/63 (47,6)		5/63 (7,9)		4/26 (15,4)		1/26 (3,8)		LOH-p = 0,004 EMAST-p = 0,433	6,3 [2,2–22,9]		2,8 [0,4–54,3]	
	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2		PD-L1	PD-L2	PD-L1	PD-L2
	19/41 (46,3)	23/48 (47,9)	3/41 (7,3)	2/48 (4,2)	1/18 (5,6)	3/17 (17,6)	0/18	1/17 (5,9)	LOH-p < 0,05 EMAST-p > 0,05	13,6 [2,6–249,5]	5,6 [1,8–25,1]	-	1,6 [0,2–33,3]
	ПМВКЛ/PMBCL, n = 63				ДВКЛ/DLBCL, n = 22								
АД 16p13.13 (вблизи CIITA – нуклеотидные повторы CA и GT), n (%) AI 16p13.13 (near CIITA – nucleotide repeats CA и GT), n (%)	24 из 63 (38,1%)				0				p = 0,0001	14,3 [2,8–262,5]			
	LOH, n (%)		EMAST, n (%)		LOH, n (%)		EMAST, n (%)			LOH		EMAST	
	20 из 63 (31,7%)		5 из 63 (7,9%)		0		0		LOH-p = 0,001 EMAST-p = 0,214	-		2,1 [0,3–41,6]	
	CA	GT	CA	GT	0	0							
	18 из 51 (35,3%)	15 из 50 (30%)	4 из 51 (7,8%)	0									

- Аллельный дисбаланс / Allelic imbalance
- Стабильный STR-профиль / Stable STR profile
- Нет данных / No data

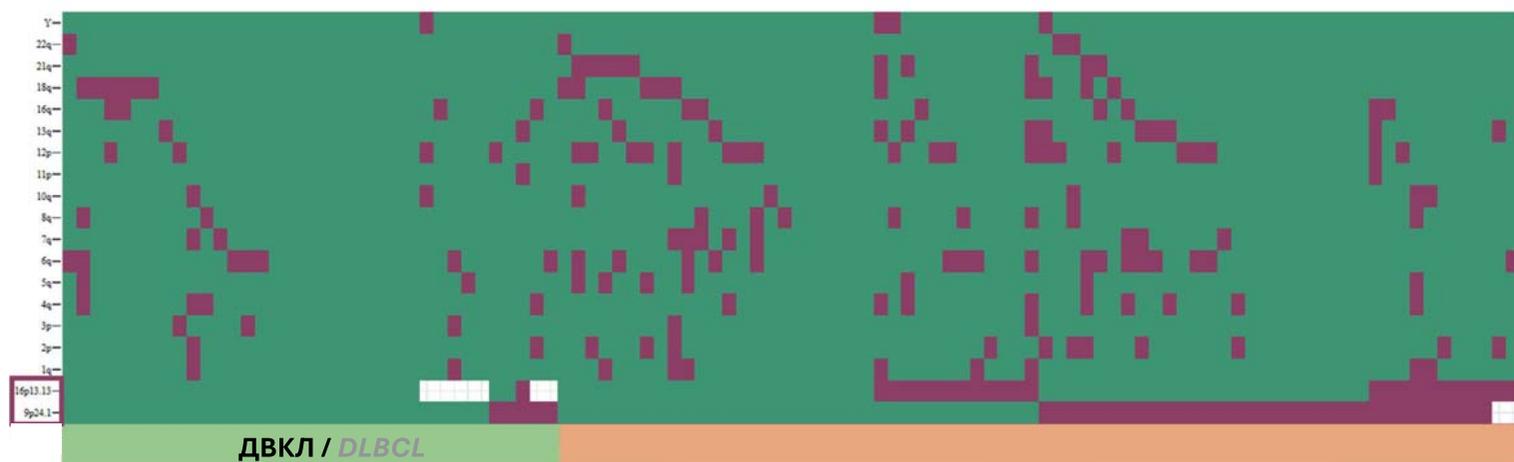


Рисунок 3. Аллельный дисбаланс при ПМВКЛ и ДВКЛ

Figure 3. Allelic imbalance in PMBCL and DLBCL

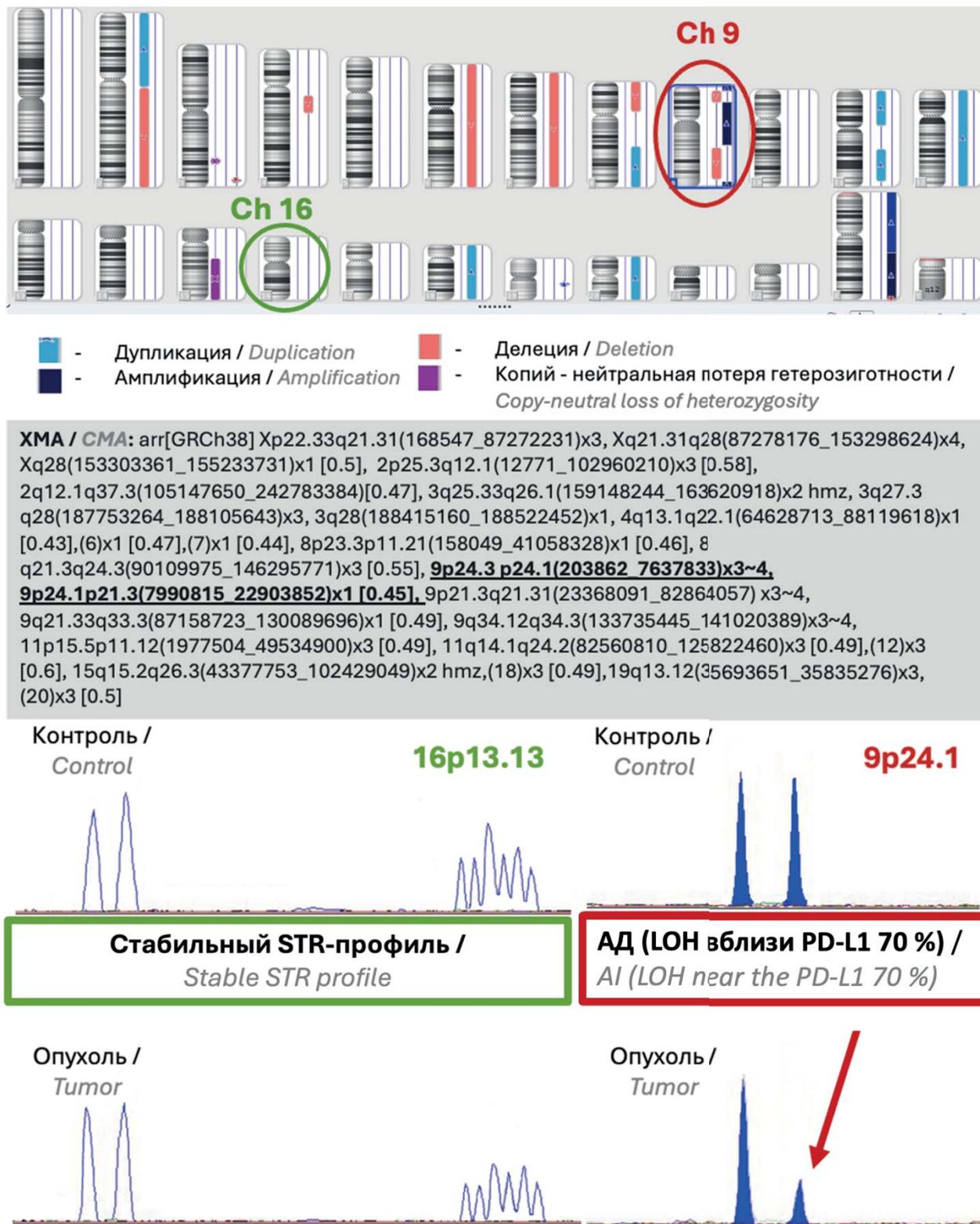


Рисунок 4. Результат хромосомного микроматричного анализа больного № 1 с амплификацией 9p24.1 и стабильным STR-профилем 16p13.13

Примечание: здесь и на рисунках 5, 6 и 9: Ch — хромосома; ХМА — хромосомный микроматричный анализ.

Figure 4. Result of chromosomal microarray analysis for patient No. 1 with amplification at 9p24.1 and a stable STR profile at 16p13.13

Note. Here and in Figures 5, 6 and 9: Ch — chromosome; CMA — chromosomal microarray analysis.

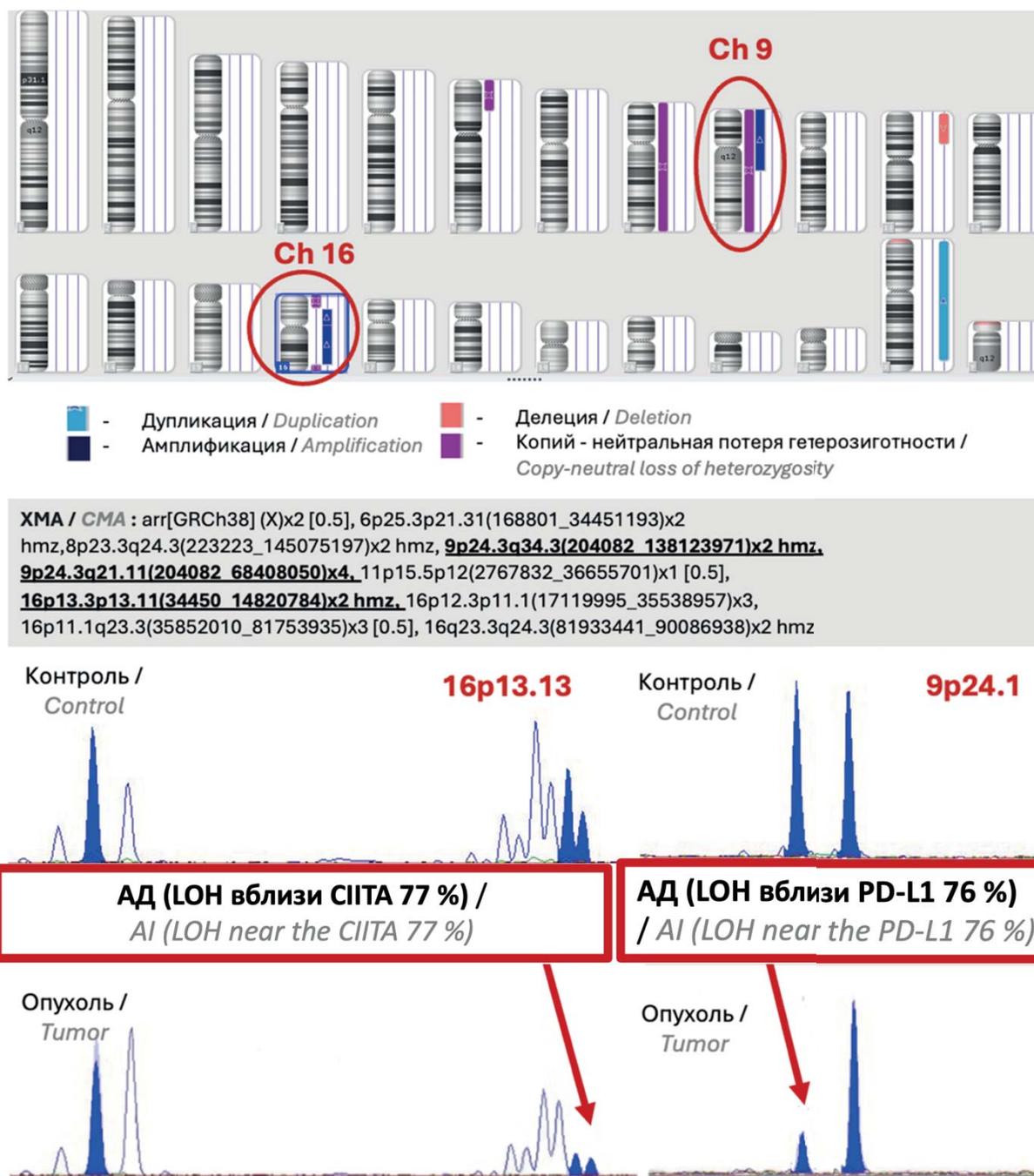


Рисунок 5. Результат хромосомного микроматричного анализа больного № 2 с псевдогипердиплоидией 9p24.1 и количественно-нейтральной потерей гетерозиготности (cnLOH) 16p13.13

Figure 5. Result of chromosomal microarray analysis for patient N° 2 with pseudohyperdiploidy at 9p24.1 and copy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH) at 16p13.13

мечалась экспрессия PD-L1 в крупных опухолевых клетках (мембранная реакция) (рис. 7 а). Экспрессия HLA-DR отмечалась в 20/27 (76,1%) случаев, из них в 10/27 (54,3%) — в более 50% крупных опухолевых клеток (рис. 7 б).

Сопоставление результатов молекулярного и ИГХ исследований

Выборке из 27/86 (31,4%) больных ПМВКЛ методом STR-ПЦР был исследован АД в области генов *PD-L1/PD-L2* (локусы 9p24.1 ((gt)n и (ttat)m)), *CIITA* (локусы 16p13.13 ((ca)n и (gt)m)) и выполнена ИГХ оценка экс-

прессии *PD-L1* и *HLA-DR*. Стабильный STR-профиль в области 9p24.1 выявлен у 13/27 (48%), и у 4/13 (30,7%) была выявлена экспрессия PD-L1. Экспрессия PD-L1 также была выявлена у 6/14 (42,9%) больных с АД локуса 9p24.1.

Стабильный STR-профиль вблизи гена *CIITA* выявлен у 19/27 (70%), и у 14/19 (73,7%) из них определялась экспрессия HLA-DR на опухолевых клетках. Также экспрессия HLA-DR была выявлена у 5/8 (62,5%) больных с АД региона *CIITA*.

При анализе таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера значимой связи между

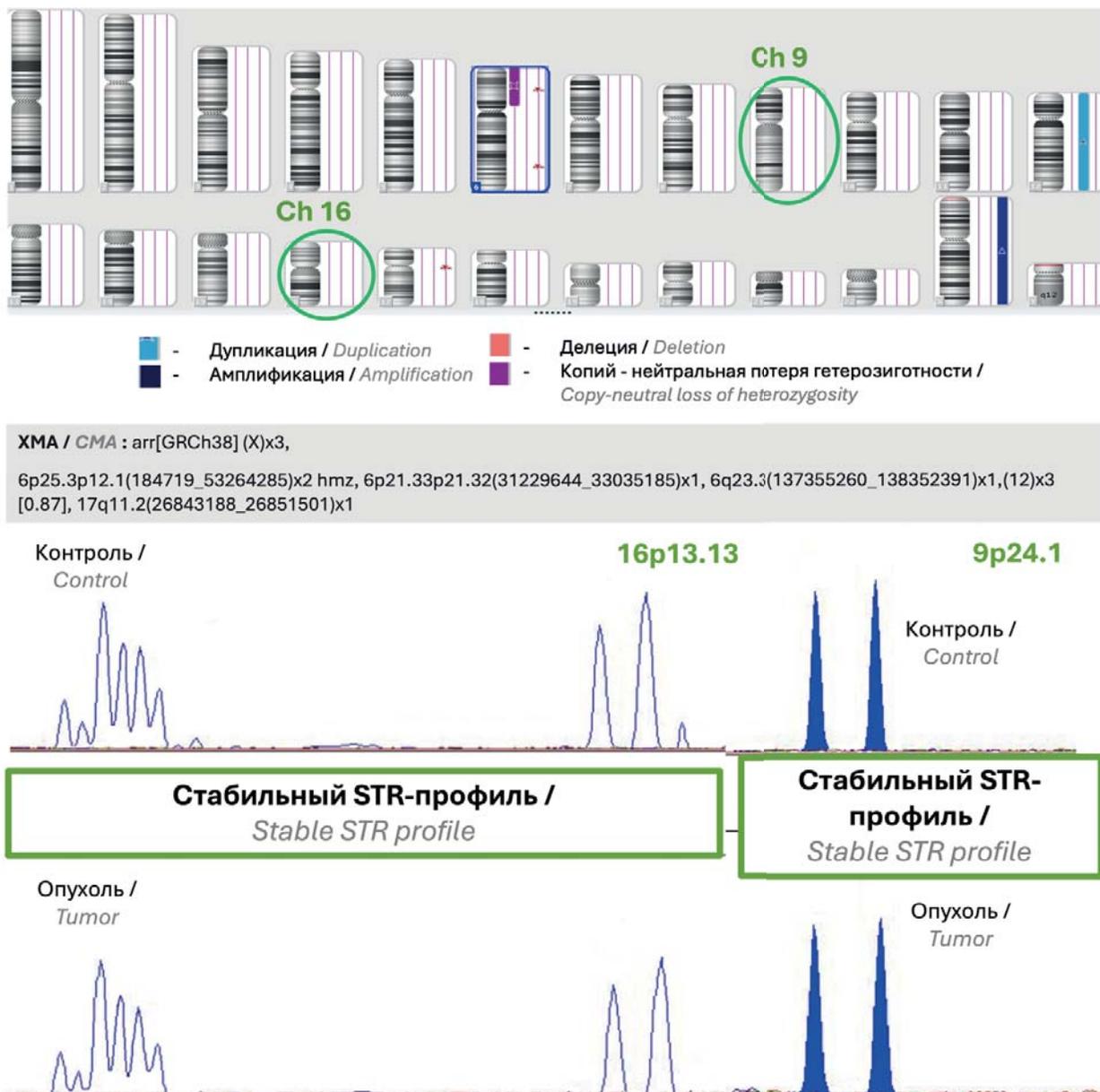


Рисунок 6. Результат хромосомного микроматричного анализа больной № 3 без хромосомных aberrаций 9p24.1 и 16p13.13
Figure 6. Result of chromosomal microarray analysis for patient № 3 without chromosomal aberrations at 9p24.1 and 16p13.13

АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией *PD-L1* и *HLA-DR* соответственно не получено ($p = 0,402$ и $p = 0,668$ соответственно).

Обсуждение

Обнаружено, что примерно половина изученных случаев ПМВКЛ и ДВКЛ демонстрирует aberrации МСП по одному или нескольким локусам панели COrDIS Plus, что не противоречит результатам другого исследования, выполненного у больных ПМВКЛ ($n = 72$) [42]. Значение выявленных aberrаций в развитии и прогрессировании гемобластозов на сегодняшний день до конца не изучено. При ПМВКЛ на протоколе лечения R-DA-EPOCH-21 было показано, что выявленные aberrации тетра-нуклеотидных повторов не оказали влияния на общую и бессобытийную выживаемость [42]. Однако EMAST и LOH

ассоциировались со снижением бессобытийной выживаемости больных фолликулярной лимфомой ($p = 0,02$) и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности (HGBL) ($p = 0,017$) [40].

При сравнении ПМВКЛ и ДВКЛ по каждому локусу в отдельности обнаружено, что EMAST в локусах 21q21.1 и 6q14 чаще встречался при ПМВКЛ. На выборках EMAST 21q21.1 выявлен у 7/86 (8,1%) больных ПМВКЛ, в группе с ДВКЛ не было изменений вблизи анализируемого маркера ($p = 0,035$). В солидной онкологии встречаемость и прогностическое значение MSI, в частности EMAST в локусе 21q21.1, не описано. Однако потеря гетерозиготности 21q описана при нескольких видах солидных неоплазий, включая рак молочной железы, желудка, полости рта и немелкоклеточный рак легкого [48]. Потеря гетерозиготности в участке 21q21 при раке легких

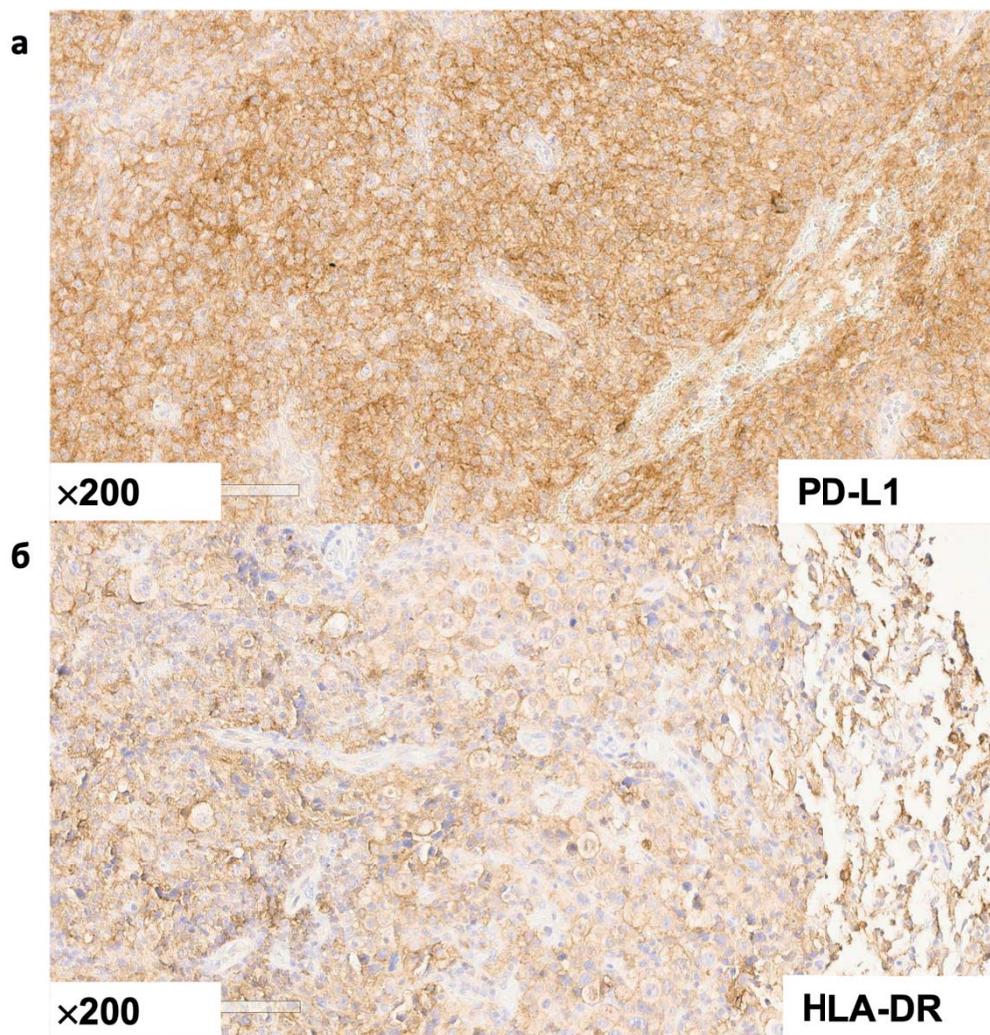


Рисунок 7. Реакция с антителами к PD-L1 и HLA-DR. Увеличение $\times 200$. Интенсивная мембранная экспрессия PD-L1 практически во всех крупных опухолевых клетках. Интенсивная мембранная экспрессия HLA-DR < 50% крупных опухолевых клеток

Figure 7. Reaction with antibodies to PD-L1 and HLA-DR. Magnification $\times 200$. Intense membranous expression of PD-L1 in almost all large tumor cells. Intense membranous expression of HLA-DR in less than 50% of large tumor cells

приводит к подавлению генов-супрессоров опухоли (SAMS1 и USP25), прогностическое значение вовлечения 21q21 не известно [48].

В настоящем исследовании феномен EMAST 6q14 был выявлен у 18/86 (20,9%) и в 2/51 (3,9%) случаев ($p = 0,004$) ПМВКЛ и ДВКЛ соответственно. В исследовании 2022 г. EMAST 6q14 был выявлен у 10% (3/29) больных ДВКЛ [40]. Различная частота выявления aberrаций 6q14 обусловлена разными выборками и включением в анализ ДВКЛ иммунопривилегированных локализаций и требует изучения на большей выборке больных. Лocus 6q14 включает ген *ACTBP8* (актин бета, псевдоген 8) [49]. Роль aberrаций этого локуса в развитии и прогрессировании ПМВКЛ неизвестна. Показано, что MSI 6q выявляется при тимоммах типа В2 (1 случай) и В3 (3 случая). LOH 6q14 был обнаружен в 26,3% ($n = 38$) и более характерен для агрессивных типов тимом В3 и С ($p = 0,0232$) [49]. При ХМА у 3 больных ПМВКЛ обнаружили, что все они имели события на 6 хромосоме (моносомия 6-й хромосомы, $cnLOH$ 6p25.3-p21.3 и $cnLOH$ 6p25.3-p12.1).

Выявленные aberrации МСП локуса 6q14 являются отражением крупных хромосомных нарушений 6-й хромосомы. Учитывая локализацию на ней генов главного комплекса гистосовместимости, его роль в резистентности к иммунотерапии, этот феномен требует дальнейшего изучения [50].

Потенциальная ценность выявления aberrаций МСП высока, учитывая данные об эффективности ИИКТ у больных с MSI-H [51]. Однако при проведении анализов с использованием мультигенных панелей информативность неодинакова для различных нозологий [52]. Поэтому необходима разработка панелей для анализа МСП для каждого варианта заболевания. Для гемобластозов панели на сегодняшний день не разработаны.

Учитывая особенности патогенеза ПМВКЛ, а именно способность «ухода» от иммунного надзора и эффективность ИИКТ у больных с рецидивами или резистентным течением заболевания, предполагается, что перспективным будет анализ МСП в локусах, отвечающих за иммунную привилегию ПМВКЛ.

В литературе нет исследований АД коротких tandemных повторов, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*. В настоящей работе впервые разработана диагностическая панель для исследования АД МСП, ближайших к генам *PD-L1/PD-L2* (локус 9p24.1) и *СИТА* (локус 16p13.13). АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* наблюдался у 33/63 (52,4%) и у 24/63 (38,1%) больных ПМВКЛ соответственно. Показано более частое вовлечение исследуемых маркеров для больных ПМВКЛ в сравнении с контрольной группой больных ДВКЛ, у которых АД близи гена *СИТА* не встречался ($p = 0,0001$), а АД вблизи генов *PD-L1/PD-L2* наблюдался только в 5/26 (19,2%) случаев ($p = 0,003$). Выявление АД вблизи *PD-L1/PD-L2* при ДВКЛ не противоречит литературным данным: было установлено, что 10% ДВКЛ по молекулярно-генетическим и клиническим особенностям напоминает ПМВКЛ [53, 54]. Вовлечение короткого плеча 9-й хромосомы в патологический процесс встречается в 70% случаев ПМВКЛ, перестройка *СИТА* определяется у 40–70% больных [10, 12]. В настоящем исследовании выявлено, что АД по обоим маркерам локусов 9p24.1 и 16p13.13 был обнаружен у 14/63 (22,2%) и 13/63 (20,6%) больных ПМВКЛ соответственно (рис. 8). Аберрации обоих МСП, фланкирующих гены *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*, свидетельствуют о более масштабных генетических нарушениях и отражают хромосомные события, затронувшие эти гены. Таким образом, на основании изменения МСП региона интересующего гена можно судить о его вовлечении в патологический процесс. Для подтверждения необходимо провести верификацию хромосомных нарушений цитогенетическими методами или ХМА. На примере колоректального рака, рака поджелудочной железы было показано, что хромосомная нестабильность имеет отражение в MSI [55–57].

Ассоциация аберраций МСП с изменением экспрессии ближайших генов продемонстрирована в нескольких исследованиях [58, 59]. В 2024 г. с помощью секвенирования всего генома и РНК-секвенирования была создана панель, позволяющая прогнозировать изменения экспрессии генов в ответ на соматические мутации в STR-повторах у больных колоректальным раком [59].

На небольшой выборке ($n = 27/86$, 34,1%) показано, что ИГХ-экспрессия PD-L1 и HLA-DR не зависит от стабильности МСП вблизи *PD-L1/PD-L2* и *СИТА*. Полученный результат имеет возможное объяснение. В группе больных с АД могут быть различные хромосомные события. Делеция может приводить к снижению экспрессии PD-L1, а дупликации, амплификации и псевдогипердиплоидия, наоборот, — к гиперэкспрессии (рис. 9). Кроме того, синтез белкового фактора — процесс многостадийный, и на каждом этапе возможны изменения, влияющие на экспрессию. Поэтому вполне допустимо отсутствие прямой зависимости экспрессии белка от количества копий кодирующего его гена.

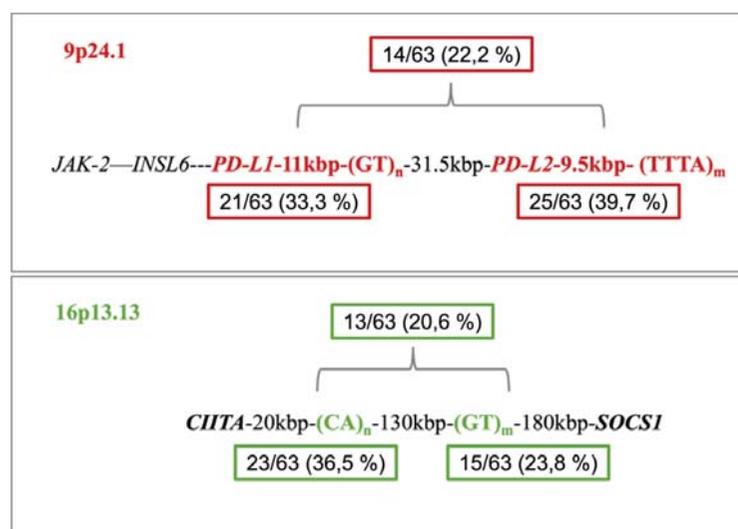


Рисунок 8. Локализация и частота аберраций исследуемых микросателлитных повторов 9p24.1 и 16p13.13

Примечание: В данном исследовании не встретили комбинации в одном локусе нормального гетерозиготного МСП и второго с АД. АД наблюдался или сразу в двух исследуемых МСП локусах, или в одном при втором гомозиготном.

Figure 8. Localization and frequency of aberrations in the microsatellite repeats 9p24.1 and 16p13.13

Note. In this study, there were not any instances where a single locus contained a normal heterozygous MSR along with a second MSR showing AI. AI was either observed simultaneously in both MSR loci under study, or in one locus with the other being homozygous.

Исследование МСП доступно в клинической практике и может быть внедрено в алгоритм обследования для выделения группы больных, требующих уточнения хромосомного события, приведшего к АД. Учитывая высокую частоту встречаемости аберраций МСП *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* при ПМВКЛ, необходимо продолжить исследование, оценить влияние выявленных маркеров на прогноз ПМВКЛ и исследовать возможность использования данных маркеров для оценки минимальной остаточной болезни по свободно циркулирующей ДНК [60].

Таким образом, разработанная панель праймеров подтвердила вовлечение МСП, регионов генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* у больных ПМВКЛ в 52,4 и 38,1% случаев ПМВКЛ соответственно. ХМА в 2/3 случаях ПМВКЛ выявил аберрации с участием генов *PD-L1/PD-L2* и/или *СИТА*, и одновременно наблюдался АД этих генов по оценке профиля МСП. Это позволяет полагать, что наличие АД в указанных локусах свидетельствует о вовлеченности генов в патогенез. Влияние на прогноз заболевания обнаруженного феномена требует дальнейших исследований. Отсутствует корреляция между АД областей генов *PD-L1/PD-L2* и *СИТА* и экспрессией PD-L1 и HLA-DR соответственно. Эти данные подтверждают, что экспрессия PD-L1, HLA-DR, определяемая иммуногистохимически, сопряжена со значимыми генетическими нарушениями: амплификацией, реаранжировкой генов, полиплоидией.

Чем объяснить аллельный дисбаланс 9p24.1/16p13.13?
How to explain the allelic imbalance at 9p24.1/16p13.13?

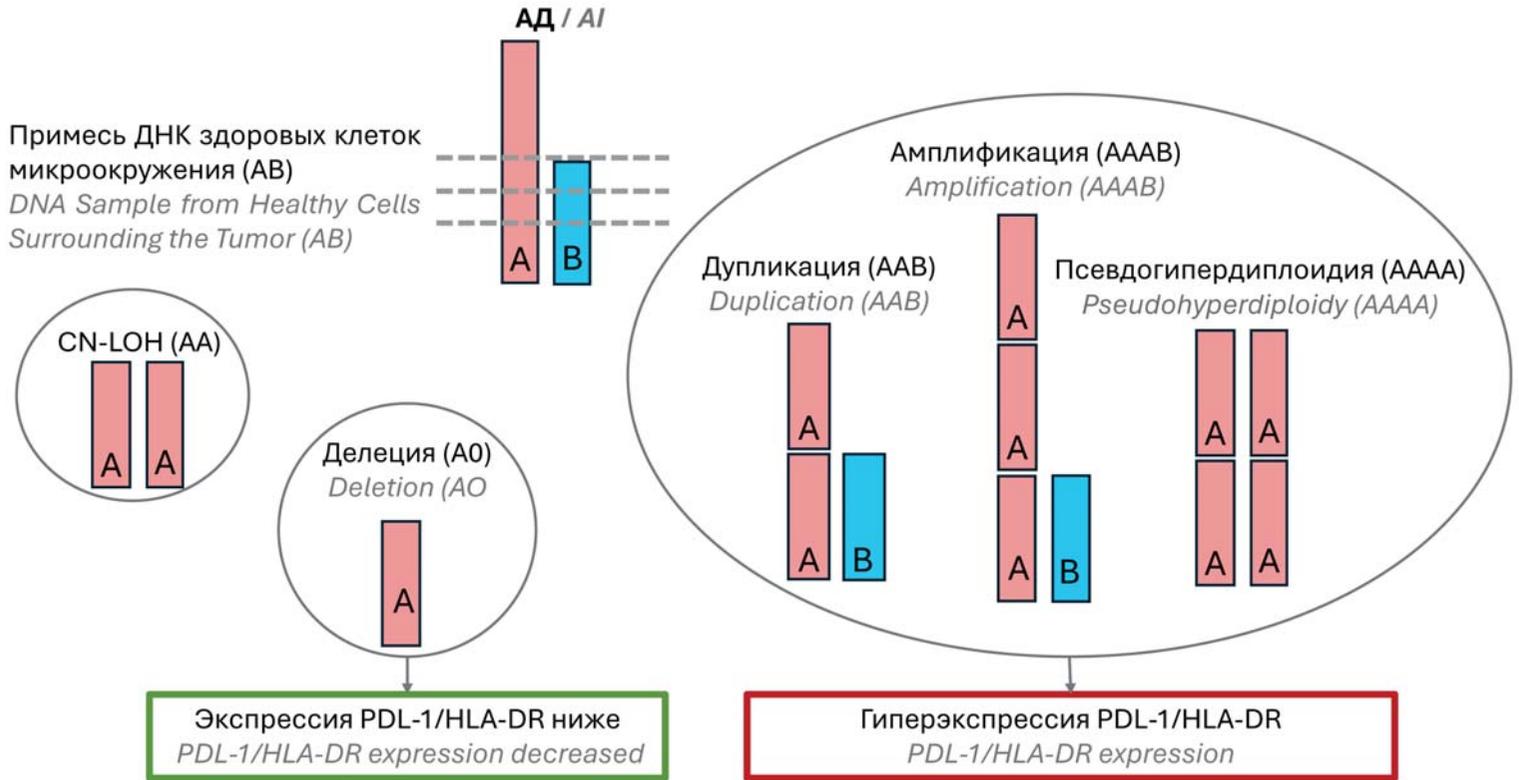


Рисунок 9. Хромосомные события, приводящие к аллельному дисбалансу
Figure 9. Chromosomal events leading to allelic imbalance

Литература

1. Besien K. van, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1855–64. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1855.
2. Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. *Ann Lymphoma.* 2022; 6: 13. DOI: 10.21037/aol-22-13.
3. Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R., et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980; 68(4): 509–14. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90294-6.
4. Harris N., Jaffe E., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361–92. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1361.1361
5. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050
6. Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2022; 196(4): 814–29. DOI: 10.1111/bjh.17811
7. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med.* 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/jem.20031074.
8. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

References

1. Besien K. van, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1855–64. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.6.1855.
2. Camus V, Drieux F, Jardin F. State of the art in the diagnosis, biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: a review. *Ann Lymphoma.* 2022; 6: 13. DOI: 10.21037/aol-22-13.
3. Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R., et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med.* 1980; 68(4): 509–14. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90294-6.
4. Harris N., Jaffe E., Stein H., et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361–92. DOI: 10.1182/blood.V84.5.1361.1361
5. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019–32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
6. Morin R.D., Arthur S.E., Hodson D.J. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2022; 196(4): 814–29. DOI: 10.1111/bjh.17811.
7. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med.* 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/jem.20031074.
8. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(17): 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

9. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019; 134(26): 2369–82. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
10. Mottok A., Wright G., Rosenwald A., et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018; 132(22): 2401–5. DOI: 10.1182/blood-2018-05-851154.
11. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011; 471(7338): 377–81. DOI: 10.1038/nature09754.
12. Кузнецова С.А., Сурин В.Л., Мангасарова Я.К. и др. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена CIITA у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой. *Клиническая онкогематология*. 2021; 14(2): 173–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-173-178.
13. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
14. Roschewski M., Phelan J.D., Jaffe E.S. Primary Large B-cell Lymphomas of Immune-Privileged Sites. *Blood J*. 2024. DOI: 10.1182/blood.2023020911.
15. Chapuy B., Roemer M.G., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016; 127(7): 869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
16. Мангасарова Я.К., Мисюрин А.В., Магомедова А.У. и др. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфоузлов средостения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4(2): 142–5.
17. Roschewski M., Phelan J.D., Wilson W.H. Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Cancer J*. 2020; 26(3): 195–205. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000450.
18. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
19. Ansell S.M., Minnema M.C., Johnson P., et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 481–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00766.
20. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013; 7: 50–6.
21. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии. *Современная онкология*. 2023; 25(2): 168–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.
22. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-MNHL-BFM-90 ± auto- HSCT programs in patients with de novo diffuse b-cell lar. *Hemasphere*. 2022; 6 (Suppl.): 1093–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c.
23. Gibson S.E., Dojcinov S., Dotlic S., et al. Mediastinal large B cell lymphoma and surrounding gray areas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. *Virchows Arch*. 2023; 483(6): 733–49. DOI: 10.1007/s00428-023-03550-5.
24. Baretta M., Le D.T. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018; 189: 45–62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
25. Ma J., Setton J., Lee N.Y., Riaz N. et al. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 3292. DOI: 10.1038/s41467-018-05228-y.
9. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019; 134(26): 2369–82. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
10. Mottok A., Wright G., Rosenwald A., et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018; 132(22): 2401–5. DOI: 10.1182/blood-2018-05-851154.
11. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011; 471(7338): 377–81. DOI: 10.1038/nature09754.
12. Kuznetsova S.A., Surin V.L., Mangasarova Ya.K., et al. Cytogenetic and Molecular Genetic Abnormalities of CIITA Gene in Patients with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021; 14(2): 173–8 [In Russian]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-173-178.
13. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
14. Roschewski M., Phelan J.D., Jaffe E.S. Primary Large B-cell Lymphomas of Immune-Privileged Sites. *Blood J*. 2024. DOI: 10.1182/blood.2023020911.
15. Chapuy B., Roemer M.G., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016; 127(7): 869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
16. Mangasarova Ya.K., Misyurin A.V., Magomedova A.U., et al. Molecular Differential Diagnosis Distinguishes between Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Primary Involvement of Mediastinal Lymph Nodes]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011; 4(2): 142–5 [In Russian].
17. Roschewski M., Phelan J.D., Wilson W.H. Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Cancer J*. 2020; 26(3): 195–205. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000450.
18. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
19. Ansell S.M., Minnema M.C., Johnson P., et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 481–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00766.
20. Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. Eight-year experience in treating aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 7: 50–6 [In Russian].
21. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. [Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy]. *Sovremennaya onkologiya*. 2023; 25(2): 168–77 [In Russian]. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.
22. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-MNHL-BFM-90 ± auto- HSCT programs in patients with de novo diffuse b-cell lar. *Hemasphere*. 2022; 6 (Suppl.): 1093–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847692.97408.4c.
23. Gibson S.E., Dojcinov S., Dotlic S., et al. Mediastinal large B cell lymphoma and surrounding gray areas: a report of the lymphoma workshop of the 20th meeting of the European Association for Haematopathology. *Virchows Arch*. 2023; 483(6): 733–49. DOI: 10.1007/s00428-023-03550-5.
24. Baretta M., Le D.T. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018; 189: 45–62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
25. Ma J., Setton J., Lee N.Y., Riaz N. et al. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 3292. DOI: 10.1038/s41467-018-05228-y.

26. Kolodner R.D., Marsischky G.T. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1999; 9(1): 89–96. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80013-6.
27. Modrich P., Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem.* 1996; 65(1): 101–33. DOI:10.1146/annurev.bi.65.070196.000533.
28. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 15180. DOI: 10.1038/ncomms15180.
29. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
30. Сычевская К.А., Кравченко С.К., Рисинская Н.В. и др. Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAST) в патогенезе фолликулярной лимфомы. *Онкогематология.* 2021; 16(2): 56–69. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.
31. Diao Z., Han Y., Chen Y., et al. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021; 157: 103171. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103171.
32. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58(22): 5248–57.
33. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Cancer Inst.* 2004; 96(4): 261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
34. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(7): 30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
35. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 1: 1–15. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
36. Bacher J.W., Udho E.B., Strauss E.E., et al. A Highly Sensitive Pan-Cancer Test for Microsatellite Instability. *J Mol Diagn.* 2023; 25(11): 806–26. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.07.003.
37. Haugen A.C., Goel A., Yamada K., et al. Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(20): 8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
38. Risinskaya N., Kozhevnikova Y., Gavrilina O., et al. Loss of Heterozygosity in the Tumor DNA of De Novo Diagnosed Patients Is Associated with Poor Outcome for B-ALL but Not for T-ALL. *Genes (Basel).* 2022 Feb 23; 13(3): 398. DOI: 10.3390/genes13030398.
39. Couto S.S. The Pathologist's Slide Reveals More Than Meets the Eye. *Vet Pathol.* 2011; 48(1): 236–44. DOI: 10.1177/0300985810379432.
40. Сычевская К.А., Мисюрин А.Е., Никулина Е.Е. и др. Анализ вариантов нестабильности микросателлитных повторов и потери гетерозиготности у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности. *Онкогематология.* 2022; 17(2): 60–74. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.
41. Couronné L., Ruminy P., Wautier-Rascalou A., et al. Mutation mismatch repair gene deletions in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(5): 1079–86. DOI: 10.3109/10428194.2012.739687.
26. Kolodner R.D., Marsischky G.T. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1999; 9(1): 89–96. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80013-6.
27. Modrich P., Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem.* 1996; 65(1): 101–33. DOI: 10.1146/annurev.bi.65.070196.000533.
28. Cortes-Ciriano I., Lee S., Park W.Y., et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 15180. DOI: 10.1038/ncomms15180.
29. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
30. Sychevskaya K.A., Kravchenko S.K., Risinskaya N.V., et al. Microsatellite instability (MSI, EMAST) in the pathogenesis of follicular lymphoma. *Oncogematologiya.* 2021; 16(2): 56–69 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-69.
31. Diao Z., Han Y., Chen Y., et al. The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021; 157: 103171. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103171.
32. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58(22): 5248–57.
33. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Cancer Inst.* 2004; 96(4): 261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
34. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(7): 30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
35. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 1: 1–15. DOI: 10.1200/PO.17.00073.
36. Bacher J.W., Udho E.B., Strauss E.E., et al. A Highly Sensitive Pan-Cancer Test for Microsatellite Instability. *J Mol Diagn.* 2023; 25(11): 806–26. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.07.003.
37. Haugen A.C., Goel A., Yamada K., et al. Genetic Instability Caused by Loss of MutS Homologue 3 in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(20): 8465–72. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0002.
38. Risinskaya N., Kozhevnikova Y., Gavrilina O., et al. Loss of Heterozygosity in the Tumor DNA of De Novo Diagnosed Patients Is Associated with Poor Outcome for B-ALL but Not for T-ALL. *Genes (Basel).* 2022 Feb 23; 13(3): 398. DOI: 10.3390/genes13030398.
39. Couto S.S. The Pathologist's Slide Reveals More Than Meets the Eye. *Vet Pathol.* 2011; 48(1): 236–44. DOI: 10.1177/0300985810379432.
40. Sychevskaya K.A., Misyurina A.E., Nikulina E.E., et al. Analysis of microsatellite aberrations and loss of heterozygosity in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma patients. *Oncohematologiya.* 2022; 17(2): 60–74 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-60-74.
41. Couronné L., Ruminy P., Wautier-Rascalou A., et al. Mutation mismatch repair gene deletions in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(5): 1079–86. DOI: 10.3109/10428194.2012.739687.

42. Risinskaya N., Mangasarova Y., Nikulina E., et al. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol.* 2022; 29(5): 3449–59. DOI: 10.3390/curroncol29050278.
43. Барам Д.В., Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии.* 2023; 85(4): 24–31. DOI: 10.17116/patol20238504124.
44. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.
45. Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методов ПЦР. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 12: 22–4.
46. Vago L., Perna S.K., Zanussi M., et al. Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361(5): 478–88. DOI: 10.1056/NEJMoa0811036. PMID: 19641204
47. Schoumans J., Suela J., Hastings R., et al. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016; 55(5): 480–91. DOI: 10.1002/gcc.22350. PMID: 26774012
48. Yamada H., Yanagisawa K., Tokumaru S., et al. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at 21q11-21 in human lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47(9): 810–818. DOI: 10.1002/gcc.20582.
49. Inoue M., Marx A., Zettl A., et al. Chromosome 6 Suffers Frequent and Multiple Aberrations in Thymoma. *Am J Pathol.* 2002; 161(4): 1507–1513. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64426-4.
50. Wang M.M., Coupland S.E., Aittokallio T., Figueiredo C.R. Resistance to immune checkpoint therapies by tumour-induced T-cell desertification and exclusion: key mechanisms, prognostication and new therapeutic opportunities. *Br J Cancer.* 2023; 129(8): 1212–24. DOI: 10.1038/s41416-023-02361-4.
51. Cancanelli L., Rivano M., Di Spazio L., et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of Three Phase-II Trials. *Cureus.* 2021; 13(11): e19893. DOI: 10.7759/cureus.19893.
52. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T., et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res.* 2020; 30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
53. Wang Y., Wenzl K., Manske M.K., et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(9): 73. DOI: 10.1038/s41408-019-0233-5.
54. Duns G., Viganò E., Ennishi D., et al. Characterization of DLBCL with a PMBL gene expression signature. *Blood.* 2021; 138(2): 136–48. DOI: 10.1182/blood.2020007683.
55. Shin G., Greer S.U., Hopmans E., et al. Profiling diverse sequence tandem repeats in colorectal cancer reveals co-occurrence of microsatellite and chromosomal instability involving Chromosome 8. *Genome Med.* 2021; 13(1): 145. DOI: 10.1186/s13073-021-00958-z.
56. Li L.S., Kim N.G., Kim S.H., et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2003; 163(4): 1429–36. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63500-6.
57. Levine J., Venkata A.T. Analyzing imbalance of short tandem repeats for pancreatic cancer detection. 2024; 42: e16359. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16suppl.e16359.
42. Risinskaya N., Mangasarova Ya., Nikulina E., et al. STR Profiling Reveals Tumor Genome Instability in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Curr Oncol.* 2022; 29(5): 3449–59. DOI: 10.3390/curroncol29050278.
43. Baram D.V., Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): lymphoid tumors. *Arkhiv Patologii.* 2023; 85(4): 24–31 (In Russian). DOI: 10.17116/patol20238504124.
44. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.
45. Sidorova Yu.V., Sorokina T.V., Biderman B.V., et al. Determination of minimal residual disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia by patient-specific PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 12: 22–4 (In Russian).
46. Vago L., Perna S.K., Zanussi M., et al. Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361(5): 478–88. DOI: 10.1056/NEJMoa0811036. PMID: 19641204
47. Schoumans J., Suela J., Hastings R., et al. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016; 55(5): 480–91. DOI: 10.1002/gcc.22350. PMID: 26774012
48. Yamada H., Yanagisawa K., Tokumaru S., et al. Detailed characterization of a homozygously deleted region corresponding to a candidate tumor suppressor locus at 21q11-21 in human lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47(9): 810–8. DOI: 10.1002/gcc.20582.
49. Inoue M., Marx A., Zettl A., et al. Chromosome 6 Suffers Frequent and Multiple Aberrations in Thymoma. *Am J Pathol.* 2002; 161(4): 1507–13. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64426-4.
50. Wang M.M., Coupland S.E., Aittokallio T., Figueiredo C.R. Resistance to immune checkpoint therapies by tumour-induced T-cell desertification and exclusion: key mechanisms, prognostication and new therapeutic opportunities. *Br J Cancer.* 2023; 129(8): 1212–24. DOI: 10.1038/s41416-023-02361-4.
51. Cancanelli L., Rivano M., Di Spazio L., et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of Three Phase-II Trials. *Cureus.* 2021; 13(11): e19893. DOI: 10.7759/cureus.19893.
52. Fujimoto A., Fujita M., Hasegawa T., et al. Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types. *Genome Res.* 2020; 30(3): 334–46. DOI: 10.1101/gr.255026.119.
53. Wang Y., Wenzl K., Manske M.K., et al. Amplification of 9p24.1 in diffuse large B-cell lymphoma identifies a unique subset of cases that resemble primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(9): 73. DOI: 10.1038/s41408-019-0233-5.
54. Duns G., Viganò E., Ennishi D., et al. Characterization of DLBCL with a PMBL gene expression signature. *Blood.* 2021; 138(2): 136–48. DOI: 10.1182/blood.2020007683.
55. Shin G., Greer S.U., Hopmans E., et al. Profiling diverse sequence tandem repeats in colorectal cancer reveals co-occurrence of microsatellite and chromosomal instability involving Chromosome 8. *Genome Med.* 2021; 13(1): 145. DOI: 10.1186/s13073-021-00958-z.
56. Li L.S., Kim N.G., Kim S.H., et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2003; 163(4): 1429–36. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63500-6.
57. Levine J., Venkata A.T. Analyzing imbalance of short tandem repeats for pancreatic cancer detection. 2024; 42: e16359. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16suppl.e16359.

58. Fotsing S.F., Margoliash J., Wang C., et al. The impact of short tandem repeat variation on gene expression. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1652–9. DOI: 10.1038/s41588-019-0521-9.

59. Verbiest M.A., Lundström O., Xia F., et al. Short tandem repeat mutations regulate gene expression in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 3331. DOI: 10.1038/s41598-024-53739-0.

60. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Свободно циркулирующая ДНК в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности («double hit» / «triple hit»). *Клиническая онкогематология.* 2023; 16(2): 200–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.

58. Fotsing S.F., Margoliash J., Wang C., et al. The impact of short tandem repeat variation on gene expression. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1652–9. DOI: 10.1038/s41588-019-0521-9.

59. Verbiest M.A., Lundström O., Xia F., et al. Short tandem repeat mutations regulate gene expression in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 3331. DOI: 10.1038/s41598-024-53739-0.

60. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Gabeeva N.G., et al. Plasma Cell-Free DNA in Patients with Diffuse Large B-Cell and B-Cell High-Grade (Double Hit/Triple Hit) Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2023; 16(2): 200–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.

Информация об авторах

Абдурашидова Руниза Равильевна*, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Рисинская Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: risinska@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Шуплетова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, патологоанатом патолого-анатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Information about the authors

Runiza R. Abdurashidova*, hematologist of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Natalya V. Risinskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: risinska@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Irina A. Shupletsova, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Pathology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: shupletsova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Абрамова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Юсупов Расул Юсупович, студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
e-mail: iusupov.iusupov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0071-898X>

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>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, руководитель научного отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zvonkov.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Yuliya A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), deputy Head of the information and analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Tatyana V. Abramova, Cand. Sci. (Med), Research associate Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Elena E. Nikulina, Research associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Rasul I. Iusupov, student of medicine faculty, Lomonosov Moscow State University,
e-mail: iusupov.iusupov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0071-898X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Centre of Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology, Professor, Institute Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov University,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

*** Corresponding author**

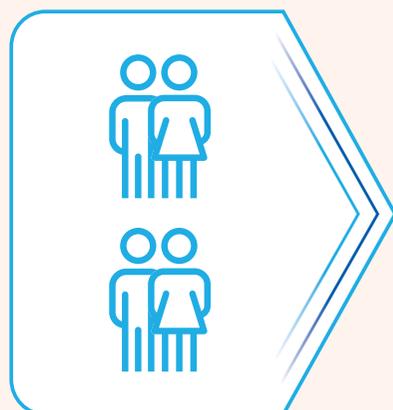
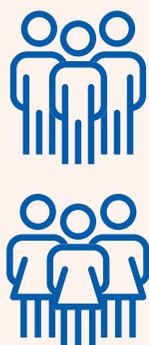
Received 01 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024

ДИФФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВКЛ) – СТРЕМИТЕЛЬНОЕ И АГРЕССИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ^{1,2}

Цель терапии ДВКЛ –

достижение излечения или длительной полной ремиссии в результате первой линии терапии²⁻⁴



В среднем у **4** из **10** пациентов после R-CHOP в 1-й линии терапии развивается **ранний рецидив** или наблюдается **химиорефрактерность**^{3,5,6}

Повышение эффективности терапии первой линии у пациентов высокого риска развития рецидива – важная стратегия на пути достижения цели терапии ДВКЛ²

ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; R-CHOP – ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон.

1. Г.С. Тумян, Клиническая онкогематология. 2022;15(3):213–31; 2. Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная, Современная Онкология. 2023;25(2):178–184; 3. L.Sehn, N Engl J Med 2021; 384:842-858; 4. S.Ekberg et al., British Journal of Cancer volume 127, pag-es1642–1649 (2022); 5. Maurer MJ, et al. J Clin Oncol 2014;32: 1066–73; 6. Sarkozy C & Sehn LH. Best Pract Res Clin Haematol 2018;31:209–16.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кохно А.В., Лазарева О.В.* , Малолеткина Е.С., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) — нозология, требующая обследования с использованием цитогенетического, молекулярно-генетического и иммунофенотипического исследований костного мозга и/или крови, а также выполнения трепанобиопсии костного мозга с патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В Российской Федерации (РФ) до недавнего времени официальный статистический учет МДС не осуществляли.

Цель: представить данные о заболеваемости и распространенности МДС в РФ на основании данных официальных статистических форм.

Материалы и методы. Представлена информация форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» (ФФСН) за 2022 и 2023 гг. о заболеваемости и распространенности МДС, актуализированных по инициативе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; в таблицу 2100 впервые введены дополнительные строки (35–37) со сведениями о движении больных, в том числе с МДС (код D46 по МКБ-10).

Результаты. Согласно данным ФФСН № 7, в 2022 и 2023 гг. было зарегистрировано 2827 и 3411 случаев МДС соответственно. Расчетная первичная заболеваемость по РФ составила 0,58 и 0,50 на 100 тыс. взрослого населения в 2022 и 2023 гг. соответственно, а распространенность — 2,4 на 100 тыс. взрослого населения. Расчетная заболеваемость МДС по федеральным округам в 2022 г. составила от 0,13 до 1,05 с вариациями от 0,03 до 2,57 на 100 тыс. взрослого населения в зависимости от региона проживания. Под диспансерным наблюдением на конец 2023 г. зарегистрировано 3001 (88 %) больных МДС, из них под наблюдением в течение 5 лет и более — 860 (28,7 %) человек.

Заключение. Полученные данные о заболеваемости и распространенности МДС показали значимость проведенной работы как для последующего совершенствования системы регистрации и учета больных заболеваниями системы крови в целом и МДС в частности в РФ, так и позволят использовать их при планировании в здравоохранении РФ.

Ключевые слова: гематология, гематологическая служба, миелодиспластический синдром, статистический учет, распространенность, заболеваемость, раковый регистр

Благодарности. Авторы выражают благодарность Министерству здравоохранения Российской Федерации, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиалу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Федеральной службе государственной статистики за поддержку инициатив по изменению форм федерального статистического наблюдения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кохно А.В., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Паровичникова Е.Н. Статистические данные о миелодиспластическом синдроме в Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):320–329. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-320-329>

STATISTICAL DATA ON MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN THE RUSSIAN FEDERATION

Kokhno A.V., Lazareva O.V.*, Maloletkina E.S., Parovichnikova E.N.

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

ABSTRACT

Introduction. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a nosology that requires examination using cytogenetic, molecular-genetic and immunophenotypic analysis of bone marrow and/or blood, as well as mandatory bone marrow trepan biopsy with pathomorphological and immunohistochemically studies. Until recently, there was no official statistical data on MDS in Russia.

Aim: to present data on the incidence and prevalence of MDS in Russia based on official statistical forms.

Materials and methods. Information from statistical form №7 «Information on malignant neoplasms» (SF No. 7) for 2022 and 2023 on the incidence and prevalence of MDS, updated at the initiative of the National Medical Research Center for Hematology, is presented. For the first time, additional lines (35–37) with information on the movement of patients, including MDS (code D46 according to ICD-10), have been introduced into table 2100.

Results. According to SF No. 7, in 2022 and 2023, 2,827 and 3,411 cases of MDS were registered, respectively. The estimated primary incidence in the Russian Federation was 0.58 and 0.50 per 100 thousand of the adult population in 2022 and 2023, respectively, and the prevalence was 2.4 per 100 thousand of the adult population. The estimated incidence of MDS by federal districts in 2022 ranged from 0.13 to 1.05 with variations from 0.03 to 2.57 per 100 thousand of the adult population, depending on the region of residence. At the end of 2023, 3001 (88 %) patients with MDS were registered under dispensary observation, of which 860 (28.7 %) were under observation for 5 years or more.

Conclusion. The obtained statistical data on the incidence and prevalence of MDS showed the high significance of the work carried out both for the subsequent improvement of the system of registration of patients with diseases of the blood system in general, and MDS, particularly the Russian Federation, and will make it possible to use this data in the planning of healthcare in the Russia.

Keywords: hematology, hematology service, myelodysplastic syndrome, statistics, prevalence, incidence, cancer registry

Acknowledgment. The authors would like to express their gratitude to the Ministry of Health of the Russian Federation, the P.A. Herzen Institute of Medical Sciences — a branch of the Federal State Budgetary Institution NMRC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, and the Federal State Statistics Service for supporting initiatives to change the forms of federal statistical observation.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Kokhno A.V., Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Parovichnikova E.N. Statistical Data on Myelodysplastic Syndrome in the Russian Federation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):320–329 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-320-329>

Введение

Верификация диагноза «миелодиспластический синдром» (МДС) является одной из сложных диагностических задач в работе гематолога. МДС — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови (ЗСК), которые характеризуются клональными изменениями гемопоэтической стволовой клетки, что приводит к раз-

витию неэффективного гемопоэза, проявляющегося цитопеническим синдромом и высокой частой трансформации в острый миелоидный лейкоз [1]. Изучают МДС с начала XX века, и к 1982 г. эволюция знаний об этой нозологии позволила выделить их в самостоятельную группу заболеваний в классификации, разработанной

франко-американо-британской группой экспертов [2]. В десятой редакции Международной классификации болезней (МКБ) и третьей редакции МКБ онкологии (МКБ-О-3) [3] МДС был реклассифицирован как «новообразование», что придало ему с 2001 г. статус злокачественного заболевания, подлежащего регистрации в онкологических регистрах. В период с 2000 по 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) постоянно совершенствовала «Классификацию опухолей гемопэтической и лимфоидной ткани» [4–6], и уже в 5-м ее издании [7] МДС были переименованы в миелодиспластические новообразования, что подчеркивает их неопластическую природу и повышает строгость классификации путем привлечения внимания к комплексной диагностике, генетически определенным типам, использованию комплексных схем стратификации риска [8]. Диагностика МДС основывается на цитоморфологических, патоморфологических, цитогенетических, молекулярно-генетических и иммунофенотипических изменениях костного мозга и крови.

На основании первых данных Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов США (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER), заболеваемость МДС с поправкой на возраст в 2001 г. составила 3,3 случая на 100 000 населения в год [9], увеличиваясь со временем до 3,8 случаев на 100 000 населения [10] и достигнув к 2016 г., по данным Национального института рака США и SEER, 4,5 случая на 100 000 человек в год [11]. Эпидемиологические исследования в странах Европы показали, что заболеваемость МДС составляет от 2,5 до 4,8 случая на 100 000 [12–16]. Аналогичные показатели были выявлены в Канаде, Австралии и Новой Зеландии [17–19], однако в странах Азии они значимо ниже — от 0,8 до 1,6 случая на 100 000 населения [20].

МДС диагностируют преимущественно у пожилых людей, но также он может встречаться у больных молодого возраста [21]. Заболеваемость существенно увеличивается с возрастом — до 26,9 случая на 100 000 для лиц в возрасте от 70 до 79 лет и до 55,4 случая на 100 000 человек в год для людей старше 80 лет [11] с некоторыми различиями в зависимости от региона проживания. Средний возраст при установлении диагноза в Европе составляет около 76 лет [13, 14], в Китае — 62 года [22]. По данным немецкого регистра [15], в 1996–2005 гг. только 10% больных МДС были моложе 50 лет, а в возрасте до 40 лет зарегистрировано лишь 1,6% больных, что составляет 0,1 случая на 100 000 человек в год [11]. В странах Азии (Япония, Китай, Корея, Индия, Таиланд, Турция) МДС чаще регистрировали в более молодом возрасте, и средний возраст больных в этих популяциях варьировал от 40 до 50 лет, что на 1–2 десятилетия меньше, чем у больных в западных странах [23].

МДС среди детей, подростков и молодых людей встречается редко. Его частота не превышает 5% от всех опухолевых ЗСК у больных в возрасте до 18 лет.

У этой категории больных МДС характеризуется иными морфологическими особенностями, молекулярно-генетическими изменениями, прогностическими факторами и терапевтическими целями [24, 25]. По данным SEER, общая заболеваемость МДС значительно выше у мужчин (4,43 на 100 000), чем у женщин (2,53 на 100 000) [10]. Преобладание мужского пола среди больных МДС существует как в западных, так и в азиатских странах, и соотношение заболеваемости мужчин и женщин растет с увеличением возраста больных [14, 15, 26]. С учетом представленных сведений, показатель ежегодной заболеваемости МДС без поправки на возраст, по данным ВОЗ, составляет 3–5 случаев на 100 000 населения [6, 7]. В Российской Федерации (РФ) сведения о заболеваемости и распространенности МДС до недавнего времени отсутствовали. Имелись лишь данные ретроспективного исследования муниципальных учреждений здравоохранения г. Москвы за 2010 г., согласно которым заболеваемость МДС составила 2,0 случая на 100 000 населения [27], что в 1,5–2 раза ниже показателей в Европе и США.

Реализация национального проекта «Здравоохранение» [28] и входящих в него федеральных проектов «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных технологий» и «Борьба с онкологическими новообразованиями», нормативные изменения, регулирующие онкологическую службу страны, а также многочисленные задачи по планированию в здравоохранении стали стимулом для внесения изменений в методологию сбора и предоставления информации в раковый регистр РФ (РРРФ). Принципы РРРФ сложились в России с середины прошлого века и включали: обязательную регистрацию каждого онкологического больного и каждого выявленного злокачественного новообразования в онкологических диспансерах субъектов РФ по месту постоянной регистрации больных и пожизненное диспансерное наблюдение за ними [29]. Однако за всю свою историю в РРРФ учет таких нозологий, как МДС, относящихся в МКБ-10 к группе D «Новообразования неопределенного или неизвестного характера», не осуществляли. Впервые в РФ сбор информации о МДС был регламентирован приказом Росстата от 27.12.2022 № 985 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья».

Целью настоящего исследования было представить первые данные о заболеваемости и распространенности МДС в РФ на основании данных официальных статистических форм.

Материалы и методы

В работе представлена информация форм федерального статистического наблюдения (ФФСН) № 7

«Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2022 и 2023 гг. о заболеваемости и распространенности МДС. Начиная с 2019 г. эксперты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выступали инициаторами внедрения системы учета МДС в РФ: были подготовлены инициативные письма, разработаны при поддержке МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России актуализированные таблицы для ФФСН № 7. Результатом совместной работы стало введение дополнительных строк 35–37 в таблицу 2100 ФФСН № 7 со сведениями о движении больных, в том числе МДС (код D46 по МКБ-10), которые ранее не учитывали [30]. Для скорейшего внедрения актуализированных ФФСН № 7 продолжают проводиться информационно-просветительские мероприятия, направленные на обеспечение учета и регистрации МДС на уровне территориального РРРФ, налаживания взаимодействия главных внештатных специалистов гематологов и онкологов, органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов РФ с целью своевременной передачи необходимой информации о больных МДС. Экспертами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выстроено взаимодействие со всеми участниками процесса, ответственными за сбор и внесение информации о больных опухолевыми ЗСК, включая МДС, при проведении выездных мероприятий в субъекты РФ, а также при последующем взаимодействии в формате делового общения (переписка, видеоконференции).

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа.

Результаты

Первые результаты анализа ФФСН № 7 показали, что в 2022 г. было всего зарегистрировано 268 770 случаев опухолевых ЗСК (соответствуют кодам С81–С96, D45–D47 МКБ-10), из них 17 507 (6,5%) случаев составили истинная полицитемия (D45), МДС (D46) и другие новообразования неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кровяной и родственных им тканей (D47), которые ранее в ФФСН № 7 не регистрировали. Доля МДС в структуре распространенности опухолевых ЗСК составила 1%.

В 2022 г. с впервые в жизни установленным диагнозом опухолевых ЗСК, соответствующих кодам С81–С96 МКБ-10, были зарегистрированы 27 811 больных, а также 4174 больных с нозологиями, соответствующих кодам D45–D47 МКБ-10. Таким образом, доля МДС из числа впервые выявленных опухолевых ЗСК составила 2,6%. К 2023 г. было отмечено увеличение числа зарегистрированных больных, однако доля впервые выявленных случаев МДС в 2023 г. уменьшилась с 30 до 21,6%. В 2022 г. было зарегистри-

ровано 2827 случаев МДС, из них число больных с впервые в жизни установленным диагнозом, взятых под диспансерное наблюдение в отчетном году, составило 850 (30,3%) (табл. 1). В 2023 г. отмечено увеличение числа зарегистрированных больных МДС на 584 человека, достигнув 3411, а впервые выявлено у 735 (22,1%) человек. Расчетная первичная заболеваемость МДС в РФ, в соответствии с ФФСН № 7, составила 0,58 и 0,50 на 100 000 взрослого населения в 2022 и 2023 гг. соответственно, а распространенность — 2,4 на 100 000 взрослого населения.

Расчетная заболеваемость МДС по федеральным округам (ФО) в 2022 г. составила от 0,13 в Дальневосточном ФО до 1,05 на 100 000 взрослого населения в Центральном ФО (рис. 1). Среди субъектов РФ лидером по числу зарегистрированных случаев МДС является г. Москва (374 больных, из них впервые выявленные — 306 больных), в котором расчетная заболеваемость по данным ФФСН № 7 составила 2,4 на 100 000 взрослого населения; на втором месте — Нижегородская область (209 больных, из них впервые выявленные — 53 больных, заболеваемость — 1,68 на 100 000 взрослого населения), на третьем — Оренбургская область (179 случаев). В 22 субъектах РФ было зарегистрировано от 1 до 5 случаев МДС. Настороженность вызывают регионы (15 субъектов РФ в 2022 г. и 14 субъектов РФ в 2023 г., включая новые субъекты РФ), в которых не было зарегистрировано ни одного случая МДС, что может свидетельствовать как об отсутствии гематологов в этих субъектах РФ (Ненецкий и Чукотский автономные округа, Еврейская автономная область, Херсонская область), так и о необходимости оказания организационно-методической помощи территориальным РРРФ для налаживания взаимодействия между гематологической и онкологической службой на уровне региона (Рязанская, Ленинградская, Новгородская, Амурская, Сахалинская области, Республики Хакасия и Бурятия, Донецкая и Луганская Народные Республики, Камчатский край).

Под диспансерным наблюдением (табл. 1) на конец 2022 г. находилось 2486 (87,9%) больных МДС, из них под наблюдением в течение 5 лет и более — 659 (26,6%) человек. В конце 2023 г. число больных, состоявших под диспансерным наблюдением, увеличилось до 3001 (88%) человека, из них 860 (28,7%) наблюдаются от 5 и более лет. Прирост числа больных, находившихся под длительным диспансерным наблюдением за период с 2022 по 2023 г., составил 201 (23,4%) человек. Характеристика субъектов РФ по числу больных, состоявших под диспансерным наблюдением на конец 2023 г., представлена на рисунке 2.

В течение первого года от момента установления диагноза МДС летальность была 3,6% в 2022 г. и 5,2% — в 2023 г. Характеристика причин летальных исходов у больных МДС в РФ в настоящее время недоступна.

Таблица. Сведения о зарегистрированных случаях МДС в Российской Федерации в 2022 и 2023 гг. Фрагмент формы федерального статистического наблюдения № 7 за 2022 и 2023 гг.

Table. Information on registered cases of myelodysplastic syndrome in the Russian Federation in 2022 and 2023. Fragment of federal statistical observation form No.7 for 2022 and 2023.

Год	Число зарегистрированных больных Number of registered patients n (%)	Из них: число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО*, взято под диспансерное наблюдение в отчетном году Of them the number of patients diagnosed with MN for the first time in their lives, taken under dispensary observation in the reporting year n (%)	Число больных, снятых с диспансерного наблюдения в отчетном году в связи со смертью от ЗНО Number of patients removed from dispensary observation in the reporting year due to death from MN n (%)	Из числа больных, взятых под диспансерное наблюдение в пред. году, умерло от ЗНО до 1 года с момента установления диагноза Of the patients taken under dispensary observation in the previous year, died from MN within 1 year from the date of diagnosis n (%)	Число больных, состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года, всего Number of patients under dispensary observation at the end of the reporting year, total n (%)	Из них: число больных, состоящих под диспансерным наблюдением с момента установления диагноза 5 лет и более Of them number of patients under dispensary observation since diagnosis 5 years or more n (%)
2022	2827 (100)	850 (30,3)	162 (5,7)	31 (3,6)	2486 (87,9)	659 (26,6)
2023	3411 (100)	735 (22,1)	163 (4,8)	40 (5,2)	3001 (88,0)	860 (28,7)

Примечание: ЗНО — злокачественное новообразование.

*Note: MN — malignant neoplasm.

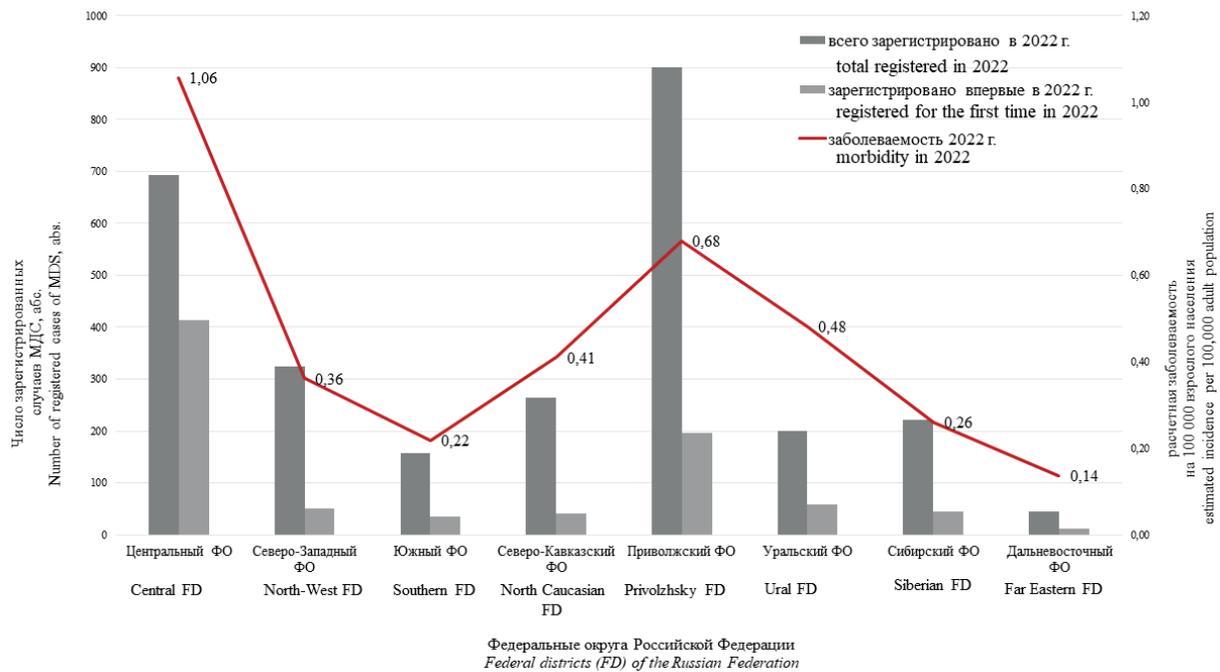


Рисунок 1. Характеристика регистрируемости и расчетной заболеваемости МДС по федеральным округам Российской Федерации в 2022 и 2023 гг.
Figure 1. Characteristics of registration and estimated incidence of myelodysplastic syndromes by federal districts of the Russian Federation in 2022 and 2023.



Рисунок 2. Картограмма по числу больных, состоявших под диспансерным наблюдением на конец 2023 г.
Figure 2. Cartogram of the number of patients under dispensary observation at the end of 2023

Обсуждение

Анализ данных статистической формы «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2022–2023 гг. показал эффективность проведенных организационных мероприятий по обновлению формы учета опухолевых ЗСК. Несмотря на сжатые сроки предоставления информации субъектами РФ, утверждение приказа Росстата от 27.12.2022 № 985 при отчетных сроках

25.03.2023, удалось установить официальные данные о заболеваемости МДС среди взрослого населения в РФ, которые составили 0,58 и 0,50 на 100 тыс. населения в 2022 и 2023 гг. соответственно, с вариациями от 0,03 до 2,57 в зависимости от региона проживания.

Низкие показатели регистрируемой заболеваемости в России обусловлены не решенными до настоящего

времени проблемами. Первая и наиболее значимая проблема — не во всех субъектах РФ осуществляют регистрацию и учет больных опухолевыми ЗСК, в том числе МДС (рис. 2). Второй, не менее важной проблемой, является диагностика этой группы заболеваний, требующая комплексного гематологического обследования [1] с использованием базовых и высокотехнологичных лабораторных методов исследований (цитогенетического, молекулярно-генетического и иммунофенотипического анализов) костного мозга и/или крови, а также обязательного выполнения трепанобиопсии костного мозга с патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Сложившаяся в течение многих десятилетий практика установления диагноза МДС только на основании общего (клинического) анализа крови и цитоморфологического исследования костного мозга без подсчета наличия и выраженности дисплазии в клетках миелопоэза нуждается в кардинальном пересмотре и изменении подхода в соответствии с клиническими рекомендациями по МДС [31]. Аналогичные вопросы соответствия объема выполненных диагностических исследований и числа зарегистрированных случаев МДС также обсуждаются в литературе [32]. Для верификации диагноза МДС необходимо проведение аспирации костного мозга с последующим цитологическим и цитохимическим исследованиями. Анализ работы лабораторной службы в «якорных» медицинских организациях субъектов РФ, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология», при реализации федерального проекта «Развитие сети научных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных технологий» [33] показал низкую частоту внедрения цитологической и цитохимической диагностики кольцевых сидеробластов при исследовании костного мозга больных с подозрением на МДС [34].

Неоднозначная ситуация остается в РФ с выполнением высокотехнологичных методов диагностики: стандартного кариотипирования клеток костного мозга, флуоресцентной гибридизации *in situ*, молекулярно-генетического и иммунофенотипического исследований, необходимых для верификации различных ЗСК, включая МДС [35], что обусловлено низкой доступностью указанных исследований для больных в системе обязательного медицинского страхования [36].

К сожалению, недостаточно внедрена в практику трепанобиопсия костного мозга с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями при обследовании больных в РФ, что происходит по разным причинам, начиная от информационного дефицита медицинских специалистов до финансовых и организационных проблем в системе здравоохранения. Выполнение трепанобиопсии костного мозга с последующим проведением патоморфологического исследования требует решения многих

вопросов, начиная от организации возможности выполнения этой манипуляции в амбулаторных условиях и заканчивая экспертной интерпретацией полученных результатов в любом субъекте РФ [37].

В 10–20% случаев МДС развивается после предшествующей цитостатической и/или лучевой терапии, проведенных по поводу других ЗСК или опухолевых новообразований [6], что требует настороженности при выявлении цитопении у этих больных, а также систематизации их учета в официальных статистических формах и РРРФ. Одной из задач обеспечения полноценного охвата больных МДС при регистрации является анализ экономических затрат на выявление и лечение этой нозологии с последующей разработкой подходов и моделей для бюджетного планирования в здравоохранении, включая и трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Исследователи из США показали высокие траты на медицинское обслуживание 1 больного МДС, среднее значение которого за 3 года составило более 88 000 долларов США [38–40]. Согласно докладу «Мировые демографические перспективы на 2024 год» [41], число людей в возрастной группе от 65 лет и старше растет большими темпами по сравнению с другими возрастными группами, и предполагаемая доля населения планеты в возрасте от 65 лет вырастет с 10% в 2022 г. до 16% в 2050 г. По мере старения населения будет увеличиваться распространенность МДС, что приведет к повышению нагрузки на здравоохранение как в части лечения непосредственно самого заболевания, так и в части проведения поддерживающей терапии, включая переливания компонентов донорской крови [40].

Таким образом, МДС остается одним из самых сложных заболеваний с точки зрения диагностики и классификационных критериев. Поэтому немаловажную роль при учете МДС в службе государственной статистики играют вопросы организации медицинской помощи больным ЗСК, обучения профильных специалистов вопросам диагностики и лечения МДС, корректному кодированию этого заболевания для учета и последующей их сопоставимости с мировыми показателями, налаживания взаимодействия между гематологической и онкологической службами путем сверки данных территориального РРРФ и своевременной их корректировки, совершенствования методологии сбора информации.

Полученные данные о заболеваемости и распространенности МДС на основании показателей зарегистрированных случаев в РРРФ и ФФСН № 7 позволяют надеяться на получение через некоторое время достоверной информации об этом заболевании в РФ и определить потенциальные точки для экономических вмешательств, сформировать модели для совершенствования системы бюджетного прогнозирования и планирования.

Литература

1. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А. Алгоритмы обследования и протоколы лечения больных с различными формами миелодиспластических. В книге «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» Под ред. Е.Н. Паровичниковой. Т. 1. М.: Практика, 2024: 551–64.
2. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51: 189–99.
3. Fritz A., Percy C., Jack A. (Eds.). *International Classification of Diseases for Oncology.* 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2013
4. Jaffe E.S., Harris N., Stein H., Vardiman J.W. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 3rd ed. Lyon: IARC; 2001.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: IARC 2008.
6. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
7. WHO Classification of Tumours Online. Haematolymphoid tumours. Beta version ahead of print. 5th ed. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
8. Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Барам Д.В., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2022 г. (5-е изд.): миелоидные и гистиоцитарные новообразования. *Архив патологии.* 2023; 85(5): 36–44. DOI: 10.17116/patol20238505136.
9. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012; 125 (7 Suppl): S2–5.
10. 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.
11. Greenberg P.L., Stone R.M., Al-Kali A., et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(2): 106–17. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0009.
12. Bonadies N., Feller A., Rovo A., et al. Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer Epidemiol.* 2017; 46: 85–92.
13. Dinmohamed A.G., Visser O., Van Norden Y., et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer.* 2014; 50(5): 1004–12.
14. Kontro S., Raitanen J., Porkka K., et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in Finland 1997–2016. *Leuk Res.* 2022; 116: 106839. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106839.
15. Neukirchen J., Schoonen W. M., Strupp C., et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res.* 2011; 35(12): 1591–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.
16. Avgerinou C., Alamanos Y., Zikos P., et al. The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol.* 2013; 92(7): 877–87. DOI: 10.1007/s00277-013-1712-6.
17. Slack J., Nguyen L., Naugler C., et al. Incidence of Myelodysplastic Syndromes in a Major Canadian Metropolitan Area. *J Appl Lab Med.* 2018; 3(3): 378–83. DOI: 10.1373/jalm.2018.026500.
18. Rodger E., Morison I. Myelodysplastic syndrome in New Zealand and Australia. *Int Med J.* 2012; 42(11): 1235–42. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02619.x.
19. McQuilten Z.K., Polizzotto M.N., Wood E.M., et al. Myelodysplastic syndrome incidence, transfusion dependence, health care use, and complications:

References

1. Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Mikhailova E.A. Algorithms for examination and treatment protocols for patients with various forms of myelodysplastic. *Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system: in two volumes.* Ed E.N. Parovichnikova. Moscow: Praktika, 2024; 1: 551–64 [In Russian].
2. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51: 189–99.
3. Fritz A., Percy C., Jack A. (Eds.). *International Classification of Diseases for Oncology.* 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
4. Jaffe E.S., Harris N., Stein H., Vardiman J.W. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 3rd ed. Lyon: IARC; 2001.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon: IARC 2008.
6. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
7. WHO Classification of Tumours Online. Haematolymphoid tumours. Beta version ahead of print. 5th ed. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
8. Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N., Baram D.V., Krivolapov Yu.A. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2022 (5th edition): Myeloid and Histiocytic Tumors. *Arkhive Patologii.* 2023; 85(5): 36–44 [In Russian]. DOI: 10.17116/patol20238505136.
9. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012; 125(7 Suppl): S2–5.
10. 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.
11. Greenberg P.L., Stone R.M., Al-Kali A., et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(2): 106–17. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0009.
12. Bonadies N., Feller A., Rovo A., et al. Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer Epidemiol.* 2017; 46: 85–92.
13. Dinmohamed A.G., Visser O., Van Norden Y., et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer.* 2014; 50(5): 1004–12.
14. Kontro S., Raitanen J., Porkka K., et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in Finland 1997–2016. *Leuk Res.* 2022; 116: 106839. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106839.
15. Neukirchen J., Schoonen W. M., Strupp C., et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res.* 2011; 35(12): 1591–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.
16. Avgerinou C., Alamanos Y., Zikos P., et al. The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol.* 2013; 92(7): 877–87. DOI: 10.1007/s00277-013-1712-6.
17. Slack J., Nguyen L., Naugler C., et al. Incidence of Myelodysplastic Syndromes in a Major Canadian Metropolitan Area. *J Appl Lab Med.* 2018; 3(3): 378–83. DOI: 10.1373/jalm.2018.026500.
18. Rodger E., Morison I. Myelodysplastic syndrome in New Zealand and Australia. *Int Med J.* 2012; 42(11): 1235–42. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02619.x.
19. McQuilten Z.K., Polizzotto M.N., Wood E.M., et al. Myelodysplastic syndrome incidence, transfusion dependence, health care use, and complications:

- an Australian population based study 1998 to 2008. *Transfusion*. 2013; 53(8): 1714–21. DOI: 10.1111/trf.12054.
20. Chihara D., Ito H., Katanoda K., et al. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol*. 2014; 24(6): 469–73. DOI: 10.2188/jea.je20140042.
21. Baptista R.L.R., Dos Santos A.C.E., Gutiyama L.M., et al. Familial Myelodysplastic / Acute Leukemia Syndromes-Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition. *Front Oncol*. 2017; 7: 206. DOI: 10.3389/fonc.2017.00206.
22. Wang W., Wang H., Wang X.-Q., et al. First report of incidence of adult myelodysplastic syndrome in China. *Ann Hematol*. 2024; 91(8): 1321–2. DOI: 10.1007/s00277-011-1389-7.
23. Paydas S. Young age MDS: differences between Western and Eastern countries. *Leuk Res*. 2006; 30(3): 362–464. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.07.005.
24. Galaverna F., Ruggeri A., Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(6): 402–8. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000488.
25. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2016; 1: 598–604. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.598.
26. Jiang Y., Eveillard J. R., Couturier M. A., et al. Asian population is more prone to develop high-risk myelodysplastic syndrome, concordantly with their propensity to exhibit high-risk cytogenetic aberrations. *Cancers*. 2021; 13(3): 1–23. DOI: 10.3390/cancers13030481.
27. Семочкин С.В., Дудина Г.А., Толстых Т.Н. Эпидемиология миелодиспластических синдромов в г. Москве по данным регионального регистра. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 12(2): 153–6.
28. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). <http://government.ru/info/35561/>
29. Каприн А.Д., Чиссов В.И., Старинский В.В. и др. Информационно-аналитическая система учета онкологических больных РФ. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015; 4(5): 40–3. DOI: 10.17116/onkolog20154540-43.
30. Приказ Росстата от 27.12.2022 № 985 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436893/
31. Миелодиспластический синдром. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2024 <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141>
32. McQuilten Z.K., Wood E.M., Polizzotto M.N., et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014; 120(11): 1686–94. DOI: 10.1002/cncr.28641.
33. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Туаева А.А. и др. Технология оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в субъектах Российской Федерации при проведении выездных мероприятий. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(S3): 60–1.
34. Двирнык В.Н., Кохно А.В., Чулкова А.А. и др. Цитологическая и цитохимическая диагностика сидеробластных анемий. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69(1): 80–8. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88.
35. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н. и др. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.
- an Australian population based study 1998 to 2008. *Transfusion*. 2013; 53(8): 1714–21. DOI: 10.1111/trf.12054.
20. Chihara D., Ito H., Katanoda K., et al. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol*. 2014; 24(6): 469–73. DOI: 10.2188/jea.je20140042.
21. Baptista R.L.R., Dos Santos A.C.E., Gutiyama L.M., et al. Familial Myelodysplastic / Acute Leukemia Syndromes-Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition. *Front Oncol*. 2017; 7: 206. DOI: 10.3389/fonc.2017.00206.
22. Wang W., Wang H., Wang X.-Q., et al. First report of incidence of adult myelodysplastic syndrome in China. *Ann Hematol*. 2024; 91(8): 1321–2. DOI: 10.1007/s00277-011-1389-7.
23. Paydas S. Young age MDS: differences between Western and Eastern countries. *Leuk Res*. 2006; 30(3): 362–464. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.07.005.
24. Galaverna F., Ruggeri A., Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(6): 402–8. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000488.
25. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2016; 1: 598–604. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.598.
26. Jiang Y., Eveillard J. R., Couturier M. A., et al. Asian population is more prone to develop high-risk myelodysplastic syndrome, concordantly with their propensity to exhibit high-risk cytogenetic aberrations. *Cancers*. 2021; 13(3): 1–23. DOI: 10.3390/cancers13030481.
27. Semochkin S.V., Dudina G.A., Tolstykh T.N. Epidemiology of myelodysplastic syndromes in Moscow according to regional registry data. *Meditinskiy Vestnik Bashkortostanf*. 2017; 12(2): 153–6 (In Russian).
28. Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol of December 24, 2018, No. 16). URL: <http://government.ru/info/35561/> [cited 20 September 2024] (In Russian).
29. Kaprin A.D., Chissov V.I., Starinsky V.V., Gretsova O.P., Petrova G.V., Prostov Yu.I. Information and analytical system for recording cancer patients in the Russian Federation. *Oncologiya. Journal imeni Gertsena*. 2015; 4(5): 40–3 (In Russian). DOI: 10.17116/onkolog20154540-43.
30. Order of Rosstat dated 27.12.2022 No. 985 “On approval of federal statistical monitoring forms with instructions for filling them out for the organization of federal statistical monitoring in the field of health protection by the Ministry of Health of the Russian Federation» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436893/ [updated 2024; cited 20 September 2024] (In Russian).
31. Myelodysplastic syndrome. Rubricator of clinical recommendations, 2024 [updated 2024; cited 20 September 2024]. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141> (In Russian).
32. McQuilten Z.K., Wood E.M., Polizzotto M.N., et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014; 120(11): 1686–94. DOI: 10.1002/cncr.28641.
33. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Tuaveva A.A., et al. Technology for assessing the quality of medical care in the field of «hematology» in the constituent entities of the Russian Federation during outreach activities. *Voprosy onkologii*. 2022; 68(S3): 60–1 (In Russian).
34. Dvirnyk V.N., Kokhno A.V., Chulkova A.A., et al. Cytological and cytochemical diagnostics of sideroblastic anemias. *Gematologiya I Trnasfusiologiya*. 2024; 69(1): 80–8 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-80-88.
35. Tsauro G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., et al. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics of oncohematological diseases: position of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Gematologiya I Trnasfusiologiya*. 2023; 68(1): 129–43 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.

36. Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е.Н. Паровичниковой и И.В. Гальцевой. М.: Практика, 2024: 547–59.
37. Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В. Организационные вопросы выполнения трепанобиопсии костного мозга врачами-гематологами. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(Прил. 2): 269–70.
38. Cogle C.R. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015; 10(3): 272–81. DOI: 10.1007/s11899-015-0269-y.
39. Craig B.M., Rollison D.E., List A.F., Cogle C.R. Diagnostic testing, treatment, cost of care, and survival among registered and non-registered patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2011; 35(11): 1453–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.07.028.
40. Goldberg S.L., Chen E., Sasane M., et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion.* 2012; 52: 2131–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03626.x
41. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2024). World Population Prospects 2024: Summary of Results. UN DESA/POP/2024. URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_2024_wpp_2024_advance_unedited_0.pdf (дата обращения: 20.09.2024).
36. Diagnostics of diseases of the blood system. Practical guide. Eds E.N. Parovichnikova, I.V. Galtseva. Moscow: Praktika, 2024: 547–59 (In Russian).
37. Maloletkina E.S., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N., Kohno A.V. Organizational issues of performing bone marrow trepanobiopsy by hematologists. *Gematologiya I Transfuziologiya.* 2024; 69(Suppl. 2): 269–70 (In Russian).
38. Cogle C.R. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015; 10(3): 272–81. DOI: 10.1007/s11899-015-0269-y.
39. Craig B.M., Rollison D.E., List A.F., Cogle C.R. Diagnostic testing, treatment, cost of care, and survival among registered and non-registered patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2011; 35(11): 1453–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.07.028.
40. Goldberg S.L., Chen E., Sasane M., et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion.* 2012; 52: 2131–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03626.x
41. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2024). World Population Prospects 2024: Summary of Results. UN DESA/POP/2024. URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_2024_wpp_2024_advance_unedited_0.pdf [cited 20 September 2024].

Информация об авторах

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kohno@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Лазарева Ольга Вениаминовна*, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Малолеткина Елизавета Сергеевна, начальник организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации, методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

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>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 24.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Information about the authors

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kohno@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Olga V. Lazareva*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Regional and Interdepartmental Cooperation in the Field of Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Elizaveta S. Maloletkina, Head of the Organizational and Methodological Department for work with the Constituent Entities of the Russian Federation, methodologist, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

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

* Corresponding author

Received 24 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Мамонов В.Е.^{*}, Садовская А.В., Петинати Н.А., Шипунова И.Н., Дорофеева А.И., Дризе Н.И., Лукина Е.А.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. При проведении заместительной ферментной терапии у больных болезнью Гоше (БГ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (ГЦБ) наблюдаются изменения в костной ткани, которые могут быть обусловлены нарушением дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК).

Цель — изучить изменения в МСК здоровых доноров и больной БГ при культивировании в присутствии ГЦБ.

Методы. МСК выделяли из костного мозга 17 здоровых доноров и 1 больной БГ стандартным методом, культивировали в присутствии различных концентраций ГЦБ после второго пассажа от 2 до 7 недель. Анализировали пролиферацию клеток, способность к дифференцировке, в том числе после индукции. Оценку проводили методами дифференциального окрашивания, элюции и экспрессии генов — маркеров дифференцировки методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Низкие дозы рекомбинантной ГЦБ (0,25–1,5 ед/мл) не влияли на пролиферативную активность МСК. Длительное культивирование МСК в присутствии низких концентраций ГЦБ приводило к изменению дифференцировочного потенциала этих клеток в направлении адипогенеза. Дозы фермента 3–5 ед/мл угнетали пролиферацию МСК и вызывали существенные изменения в дифференцировке клеток. Высокие концентрации ГЦБ (7–10 ед/мл) обладали цитотоксическим эффектом и приводили к гибели клеток в течение одного пассажа. Пролиферативный и дифференцировочный потенциал МСК больной БГ существенно отличались от клеток здоровых доноров по исследованным параметрам.

Заключение. Культивирование МСК доноров в присутствии рекомбинантной ГЦБ изменяет пролиферацию и дифференцировочный потенциал этих клеток. Эти изменения зависят от дозы фермента в среде и длительности культивирования.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, глюкоцереброзидаза, дифференцировка, экспрессия генов

Благодарности: авторы благодарят сотрудников отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и Отдела орфанных заболеваний за предоставление материала для исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания «Оптимизация диагностики, лечения и мониторинга неопухольных заболеваний крови у взрослых на основе молекулярно-генетических, иммунофенотипических, биологических параметров», рег. № НИОКТР 122012700239–9.

Для цитирования: Мамонов В.Е., Садовская А.В., Петинати Н.А., Шипунова И.Н., Дорофеева А.И., Дризе Н.И., Лукина Е.А. Влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):330–343. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-330-343>

EFFECT OF GLUCOCEREBROSIDASE ON HUMAN BONE MARROW MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL

Mamonov V.E.*; Sadovskaya A.V., Petinati N.A., Shipounova I.N., Dorofeeva A.I., Drize N.I., Lukina E.A.

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

ABSTRACT

Introduction. During enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease (GD) with recombinant glucocerebrosidase (GCCase), regression of bone manifestations is possible, but with prolonged therapy osteonecrosis may occur. These changes may be due to impaired differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs).

Aim: to study changes in the MSCs of healthy donors and a patient with GD when cultured in the presence of GCCase.

Material and methods. MSCs were isolated from the bone marrow of 17 healthy donors and a female patient with GD by a standard method and cultured in the presence of various concentrations of GCCase after the second passage from 2 to 7 weeks. Cell proliferation and the ability to differentiate were analyzed, including after induction. The assessment was carried out by differential staining, elution, and expression of differentiation marker genes by real-time PCR.

Results. Low concentrations of recombinant GCCase (0.25–1.5 U/ml) did not affect the proliferative activity of MSCs. Prolonged cultivation of MSCs in the presence of low doses of GCCase led to a change in the differentiation potential of these cells in the direction of adipogenesis. Concentrations of GCCase of 3–5 U/ml inhibited the proliferation of MSCs and caused significant changes in cell differentiation. High doses of the enzyme (7–10 U/ml) had a cytotoxic effect and led to cell death within one passage. The proliferative and differentiation potential of the MSCs of a patient with GD differed significantly from the cells of healthy donors in all the parameters studied.

Conclusion. The cultivation of donor MSCs in the presence of recombinant GCCase alters the proliferation and differentiation potential of these cells. These changes depend on the dose of the enzyme in the medium and the duration of cultivation.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, glucocerebrosidase, differentiation, expression of genes

Acknowledgement: the authors would like to thank the staff of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Department of Orphan Diseases for providing the material for the study.

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

Financial disclosure: the study was carried out on assignment: "Optimization of diagnosis, treatment and monitoring of non-tumor blood diseases in adults based on molecular-genetic, immunophenotypic, biological parameters" # 122012700239-9.

For citation: Mamonov V.E., Sadovskaya A.V., Petinati N.A., Shipounova I.N., Dorofeeva A.I., Drize N.I., Lukina E.A. Effect of glucocerebrosidase on human bone marrow multipotent mesenchymal stromal. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):330–343 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-330-343>

Введение

Болезнь Гоше (БГ) — ферментопатия, обусловленная дефицитом активности кислой β-глюкозидазы, или глюкоцереброзидазы (ГЦБ), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Это одна из наиболее распространенных форм наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления [1]. За счет дефицита ГЦБ в лизосомах клеток различных тканей накапливается глюкозилцерамид.

В основном это происходит в клетках моноцитарного-макрофагального ряда. БГ — первая лизосомная болезнь накопления, для которой было разработано эффективное патогенетическое лечение — заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Применение ЗФТ при БГ показало существенный регресс гематологических и висцеральных проявлений заболевания [2]. Наряду с этим некоторые костные проявления

БГ не отвечают на патогенетическое лечение, а асептические остеонекрозы могут возникать у больных, длительно получавших ЗФТ даже в высоких дозах. Поэтому костная патология при БГ остается открытой проблемой даже после внедрения в клиническую практику ЗФТ. Поражение скелета при БГ служит показанием к назначению непрерывной длительной ЗФТ высокими дозами рекомбинантной ГЦБ (60 ед./кг каждые 2 недели) [3]. Однако костная ткань реагирует на ЗФТ неодинаково, она в некоторой степени невосприимчива к терапии [4]. Напротив, описано, что комбинация высоких доз ГЦБ и многолетнего воздействия не предупреждает развития такой костной патологии, как остеонекроз, даже если гематологические и висцеральные симптомы хорошо контролируются ЗФТ [5, 6].

Данные, полученные в экспериментах на мышах, свидетельствуют, что возникновение костной патологии при БГ обусловлено нарушением функции остеобластов и их предшественников [7]. Нарушение пролиферации остеобластов зависит от снижения активности протеинкиназы С из-за накопления глюкозилсфингозина и, в меньшей степени, глюкозилцерамида. Накопление сфингозина рассматривается как наиболее вероятная причина повреждения остеобластов в этой модели [8]. Самые ранние доступные для изучения *in vitro* предшественники остеобластов — мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга (МСК). Из этих клеток образуются все стромальные клетки костного мозга, включая остециты, хондроциты и адипоциты. МСК также участвуют в регуляции костной массы [9, 10]. Возможно, МСК участвуют в развитии или прогрессии заболевания костей при БГ [11]. Показано, что в МСК больных БГ наблюдается сниженная активность ГЦБ. В связи с этим МСК больных склонны к апоптозу и старению из-за нарушения аутофагии и способности к репарации ДНК [12].

Процесс обновления костной ткани включает резорбцию остеокластами и формирование костной ткани остеобластами. В физиологических условиях эти процессы строго регулируются, в том числе остеокластами, которые являются конечным этапом дифференцировки остеобластов. При БГ нарушена функция остеокластов, имеющих кроветворное происхождение. Некоторые данные свидетельствуют о том, что физиологические процессы, происходящие в остеобластах, тоже изменены [8, 13]. Остеобласты дифференцируются из МСК, и изучение влияния ГЦБ на МСК и их потомки может помочь понять механизмы изменения костной ткани у больных БГ, получающих ЗФТ.

Несмотря на то что некоторые костные проявления БГ наблюдались у больных, длительно получавших ЗФТ [5, 6], до настоящего времени не исследовано влияние рекомбинантной ГЦБ на МСК, в частности на их способность к дифференцировке и пролиферации.

Для изучения действия ЗФТ на человеческие МСК на сегодняшний день доступна только модель *in vitro*.

Целью работы было изучение клеточной пролиферации и экспрессии генов — маркеров дифференцировки в МСК здоровых доноров и больной БГ на различных сроках культивирования в присутствии ГЦБ.

Материалы и методы

МСК выделяли из 3–5 мл костного мозга, полученного во время эксфузии у доноров и диагностической пункции у больной БГ после подписания ими информированного согласия [14]. МСК культивировали в среде альфа-МЕМ (Hyclone, США) с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (Hyclone, США), 2 мМ глутамин (Hyclone, США), 100 ед/мл пенициллина (ОАО «Синтез», Россия) и 50 мг/мл стрептомицина (ООО «БиоФармГарант», Россия) при 37 °С и 5% CO₂. По достижении конfluence клетки промывали 2 раза раствором Версена и снимали 0,25% трипсином («ПанЭко», Россия). Клетки рассаживали по 4000 на 1 см² дна флакона.

В работе использовали МСК 17 здоровых доноров (8 мужчин и 9 женщин, медиана возраста 24 года) и 1 больной БГ (женщина, 53 года, ЗФТ в течение 17 лет, в последние 5 лет в режиме 20 ед./кг 1 раз в месяц) с тяжелыми костными проявлениями заболевания. Для анализа действия фермента МСК на втором пассаже, т.е. когда культура не содержала примесей макрофагов, сажали в 5 мл полной питательной среды по 100 000 на флакон с площадью дна 25 см² (Corning, США) и добавляли ГЦБ 1 раз в неделю во время смены среды или пассирования культуры. ГЦБ (препараты «Велаглуцераза альфа» 10 мг (400 ЕД), Shire, США, и «Глуразим» 400 ЕД, «Генериум», Россия) растворяли в воде 10 ед./мкл. Фермент добавляли так, чтобы в 1 мл среды было 1, 2, 3, 4, 5, 7 и 9 ед. фермента. Для изучения пролиферации МСК клетки рассаживали по 1000 на ячейку 96-луночного планшета (Sarstedt, США) и культивировали 7 дней в присутствии различных концентраций ГЦБ. Тест проводили с помощью CellTiter 96 AQ MTS (Promega, США) по инструкции производителя. Оптическую плотность (ОП) измеряли через 3 ч на приборе «Multiscan» (ThermoFisher, США), длина волны 492 нм. Количество клеток в лунке вычисляли с помощью калибровочной кривой по формуле:

$$Y = 7768,5 \times \text{ОП} - 342,08,$$

где Y — число клеток в лунке.

Остеогенную дифференцировку индуцировали добавлением в стандартную культуральную среду 0,1 мкМ дексаметазона (Sigma), 0,15 мМ 2-фосфата аскорбиновой кислоты тринатриевой соли (Sigma) и 3 мМ NaH₂PO₄ (Sigma). Адипогенную дифференцировку индуцировали с помощью 1 мкМ дексаметазона (Sigma), 60 мкМ индометацина (Sigma) и 5 мкг/мл

инсулина (Sigma). Смену соответствующей среды осуществляли каждые 3–4 дня, инкубацию проводили при 37 °С и 5% CO₂ в течение 14 дней для остеогенной дифференцировки и 21 день для адипогенной. По истечении времени инкубации из части клеток выделяли тотальную РНК, а часть клеток окрашивали для фотografiрования и детекции дифференцировки методом элюции. Для детекции костной дифференцировки использовали краситель, количественно связывающий кальций, — ализариновый красный (ДиАМ, Россия). Из части образцов ализариновый красный элюировали в растворе 20% метанола и 10% уксусной кислоты. Планшеты встряхивали на шейкере в течение 15 мин, а затем измеряли адсорбцию при длине волны 450 нм. Для детекции жировой дифференцировки применяли окрашивание OilRed O (Sigma), количественно связывающим жиры. Из части образцов OilRed O элюировали в изопропанол. Планшеты встряхивали на шейкере в течение 15 мин, а затем измеряли адсорбцию при длине волны 492 нм.

Определение уровня экспрессии генов в МСК осуществляли на всех пассажах методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (модификация Taq-Man) на приборе «CFX96» (Bio-Rad). РНК выделяли с помощью реагента Trizol (Life Technologies,

США), используя стандартный протокол с небольшими модификациями. Обратную транскриптазу (M-MLV, Promega) использовали для построения первых цепей ДНК после гибридизации мРНК со смесью поли-Т праймеров и случайных гексамеров. Гены «домашнего хозяйства» GAPDH (глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа) и BACT (бета-актин) использовали для нормализации образцов; методом ΔΔCt [15] рассчитывали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов. Состав праймеров представлен в таблице 1.

Статистический анализ. Статистический анализ выполняли с помощью программы GraphPad Prism версии 8–1 (GraphPad Software Inc.). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние рекомбинантной ГЦБ на пролиферативную активность МСК

Добавление различных концентраций ГЦБ до 1,25 ед./мл не влияло на клеточную продукцию МСК, однако добавление от 2 до 5 ед./мл достоверно уменьшало клеточную пролиферацию за 2–3 пассажа в зависимости от культивирования от 1,7 до 2 раз (рис. 1). Добавление ГЦБ в концентрации от 7 до 10 ед./мл приводило к гибели 50–100% клеток.

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности использованных олигонуклеотидов
Table 1. Nucleotide sequences of used Oligonucleotides

Ген <i>Gene</i>	Роль олигонуклеотида <i>Oligonucleotide purpose</i>	Последовательность <i>Sequence</i>
BACT	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-CAACCCGCGAGAAGATGACC-3'
BACT	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-CAGAGGCGTACAGGGATAGC-3'
BACT	Зонд/ <i>Probe</i>	ROX-AGACCTTCAACACCCAGCCATGTACG-BHQ2
GAPDH	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-GGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3'
GAPDH	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-TGGGTGGAATCATATTGGAACA-3'
GAPDH	Зонд/ <i>Probe</i>	ROX-CTCTGGTAAAGTGGATATTGTTGCCATCA-BHQ2
PPARG	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-TACTGTCTGGTTTCAGAAATGC-3'
PPARG	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-CAACAGCTTCTCCTTCTCG-3'
PPARG	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-CCATCAGGTTTGGGCGGATGCC-RTQ1
FABP4	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-ATGATAAACTGGTGGTGAAT-3'
FABP4	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-TCAATGCGAACTTCAGTCC-3'
FABP4	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-TGGCTTATGCTCTCTCATAAACTCTCG-RTQ1
ALPL	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-GGTCACCTCCATCCTGCG-3'
ALPL	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-CATCTCGTTGTCTGAGTACC-3'
ALPL	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-CAATGCCACAGATTCCCAGCGTCCT-RTQ1
PTHRI	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-ATCATCCAGGTGCCCATCC-3'
PTHRI	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-GGTCTCCCGCAGCTTGGT-3'
PTHRI	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-CCTCCATTGTGCTCAACTCATCCTTCA-RTQ1
SPP1	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-ATAGTGTGGTTTATGGACTGAG-3'
SPP1	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-ATTCAACTCCTCGCTTCC-3'
SPP1	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-CCAGTACCCTGATGCTACAGACGAG-RTQ1
BGLAP	Праймер прямой/ <i>Primer, forward</i>	5'-GCAGCGAGGTAGTGAAGAG-3'
BGLAP	Праймер обратный/ <i>Primer, reverse</i>	5'-GAAAGCCGATGTGGTCAG-3'
BGLAP	Зонд/ <i>Probe</i>	FAM-CTCCCAGCCATTGATACAGGTAGC-RTQ1

При анализе действия ГЦБ на МСК больной БГ была выявлена другая зависимость пролиферации этих клеток от концентрации ГЦБ в культуральной среде: концентрация 1–2 ед./мл увеличивала клеточную продукцию, тогда как более высокие концентрации ее снижали (рис. 2 и 3).

Большие дозы фермента сильно влияли на пролиферацию МСК, и клетки гибли после 2 недель культивирования. В связи с этим эксперименты, связанные с длительным воздействием ГЦБ, были поставлены только для низких концентраций (от 0,25 до 1,5 ед./мл), которые не влияли на пролиферацию МСК.

Влияние рекомбинантной ГЦБ на дифференцировку МСК при длительном культивировании

При длительном культивировании МСК в присутствии низких концентраций ГЦБ менялась экспрессия генов, участвующих в жировой и остеогенной диффе-

ренцировке. Через 48 дней экспрессия генов — маркеров жировой дифференцировки (*PPARG* и *FABP4*) увеличивалась в 2 раза при культивировании в среде с добавлением 1,5 ед./мл ГЦБ (рис. 3 А).

Экспрессия гена — маркера остеогенной дифференцировки *ALPL*, напротив, снижалась в 2 раза через 48 дней при добавлении 1,5 ед./мл ГЦБ (рис. 3 Б). При индукции жировой и остеогенной дифференцировки МСК, культивированных в присутствии ГЦБ, уровень экспрессии *PPARG* и *FABP4* снижался в клетках доноров, индуцированных к обеим дифференцировкам (достоверно только при адипогенной дифференцировке), тогда как в контрольных клетках, также обработанных ГЦБ, но не индуцированных к дифференцировке, он значимо повышался (рис. 4 А, Б). Данные по индукции дифференцировки МСК, культивированных без ГЦБ представлены в таблице 2.

ОУЭ гена — маркера остеогенной дифференцировки *ALPL* после индукции повышался в МСК доноров,

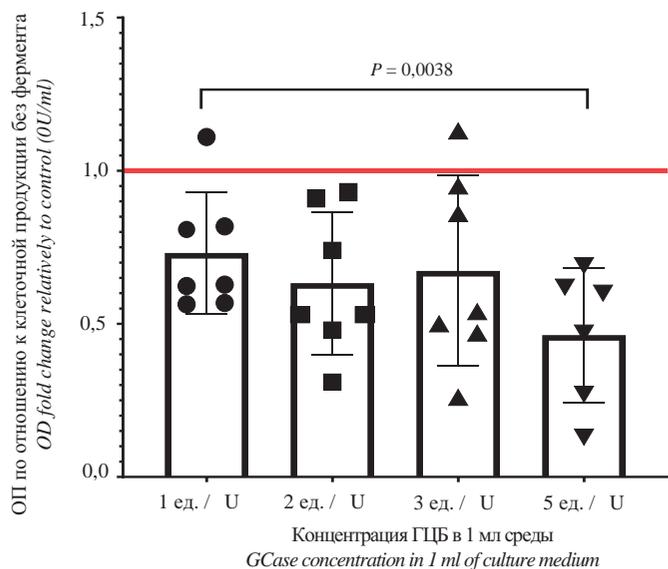
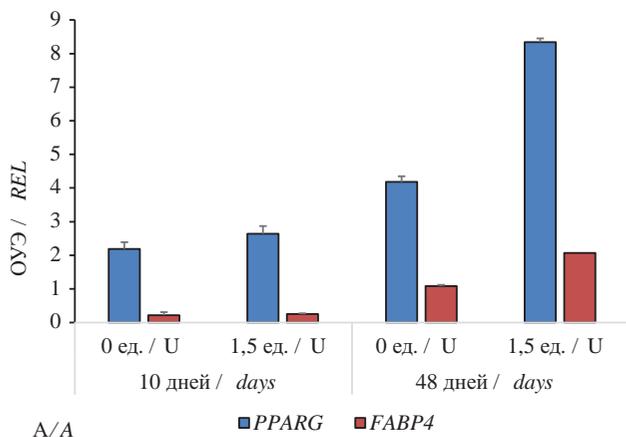


Рисунок 1. Относительная клеточная продукция МСК в присутствии различных концентраций ГЦБ

Figure 1. Relative MSC cell production in the presence of GCCase.



А/А

■ *PPARG* ■ *FABP4*

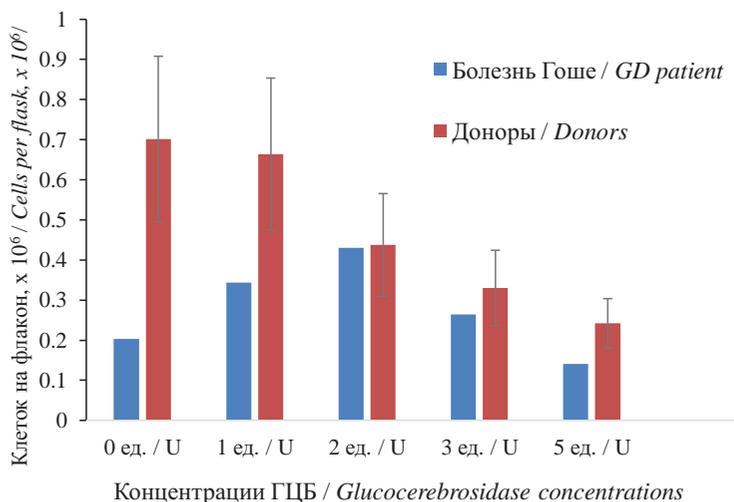
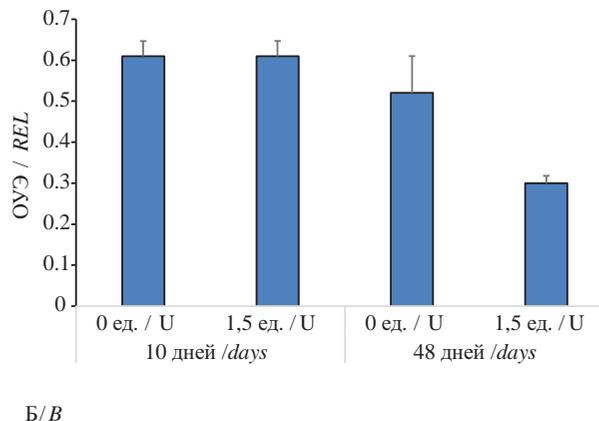


Рисунок 2. Клеточная продукция МСК здоровых доноров и больной БГ за 1 пассаж в присутствии ГЦБ

Figure 2. Cell production of MSCs of donors and Gaucher disease (GD) patient in the presence of GCCase



Б/Б

Рисунок 3. Относительный уровень экспрессии: А — генов жировой дифференцировки в МСК, культивированных в присутствии 1,5 ед./мл ГЦБ; Б — *ALPL*, гена — маркера остеогенной дифференцировки, в МСК, культивированных в присутствии 1,5 ед./мл ГЦБ

Figure 3. Relative expression level: А — of adipogenic differentiation marker genes *PPARG* and *FABP4* in MSCs in the presence of 1,5U/mL of GCCase and without it; B — of *ALPL* in MSCs in the presence of 1,5 U/mL of GCCase and without it

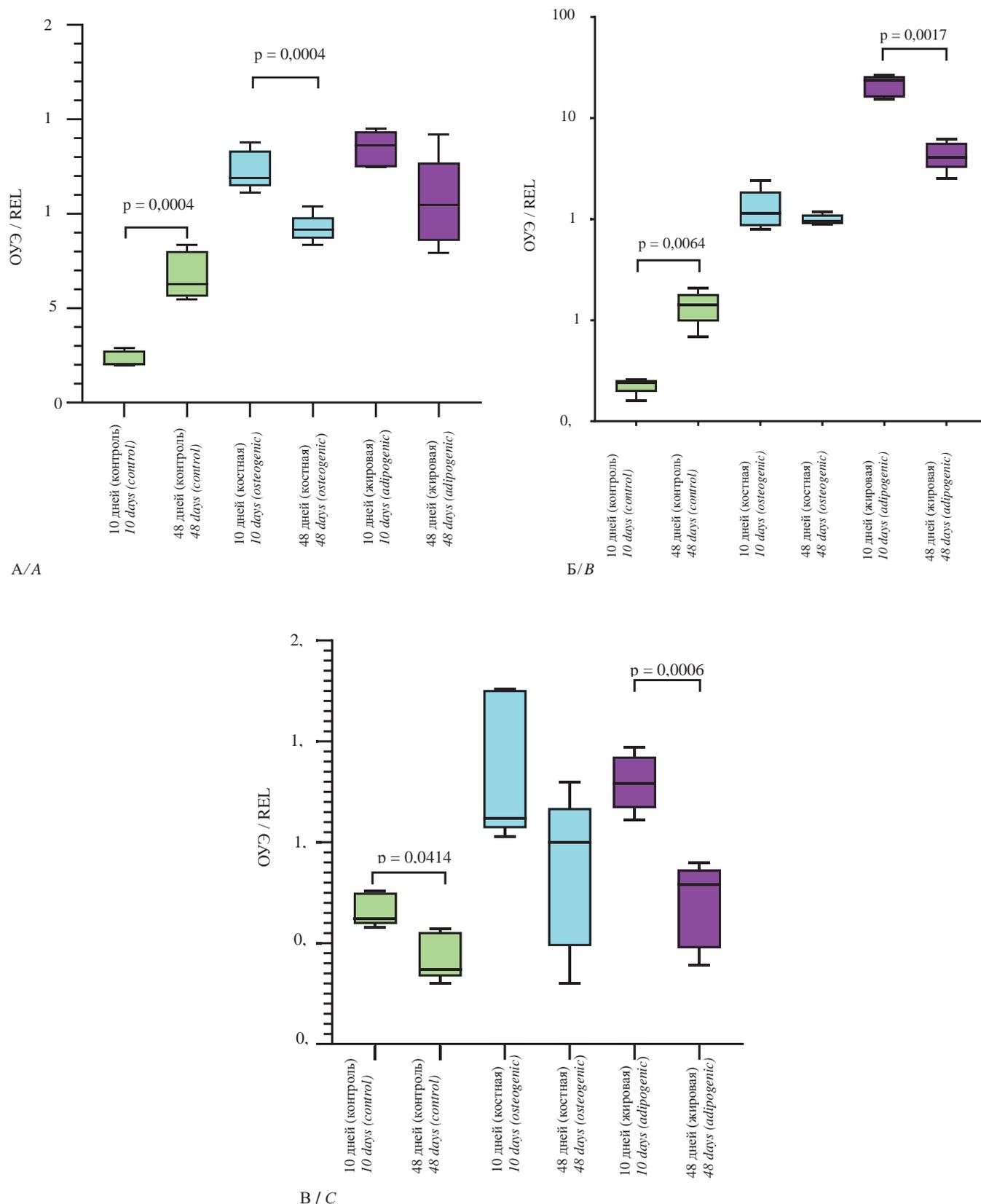


Рисунок 4. Относительный уровень экспрессии генов в МСК

А. Относительный уровень экспрессии *PPARG* в МСК, индуцированных к адипогенной и остеогенной дифференцировкам, через 10 и 48 дней культивирования в присутствии ГЦБ. **Б.** Относительный уровень экспрессии *FABP4* в МСК, индуцированных к адипогенной и остеогенной дифференцировкам, через 10 и 48 дней культивирования в присутствии ГЦБ. **В.** Относительный уровень экспрессии *ALPL* в МСК, индуцированных к адипогенной и остеогенной дифференцировкам через 10 и 48 дней культивирования в присутствии ГЦБ

Figure 4. Genes relative expression level in MSCs

A. *PPARG* relative expression level in MSCs induced to osteogenic or adipogenic differentiation after 10 or 48 days of cultivation in the presence of GCCase. **B.** *FABP4* relative expression level in MSCs induced to osteogenic or adipogenic differentiation after 10 or 48 days of cultivation in the presence of GCCase. **C.** *ALPL* relative expression level in MSCs induced to osteogenic or adipogenic differentiation after 10 or 48 days of cultivation in the presence of GCCase

Таблица 2. ОУЭ генов после индукции дифференцировки в МСК, культивированных без ГЦБ

Table 2. Relative expression levels of the genes after differentiation induction in the donors' MSCs cultivated without GCCase

Время культивирования, дни Culture time, days	PPARG			FABP4			ALPL		
	контроль control	костная osteogenic	жировая adipogenic	контроль control	костная osteogenic	жировая adipogenic	контроль control	костная osteogenic	жировая adipogenic
10	2,19	13,15	13,77	0,22	10,38	312,08	0,61	1,18	1,18
48	4,18	7,73	8,83	1,08	4,82	25,92	0,52	1,67	1,27

Таблица 3. Коэффициент корреляции (Пирсон) между дозой ГЦБ и относительным уровнем экспрессии генов – маркеров жировой дифференцировки PPARG и FABP4 на 48-й день

Table 3. Pearson correlation coefficient of GCCase concentration and RELs of PPARG and FABP4 at day 48

Ген / Gen	PPARG			FABP4		
Дифференцировка Differentiation	контроль control	костная osteogenic	жировая adipogenic	контроль control	костная osteogenic	жировая adipogenic
R (Пирсон/Pearson)	0,969*	0,411	0,857*	0,761*	0,262	0,807*

Примечание: * p < 0,05.

Note: * p < 0,05.

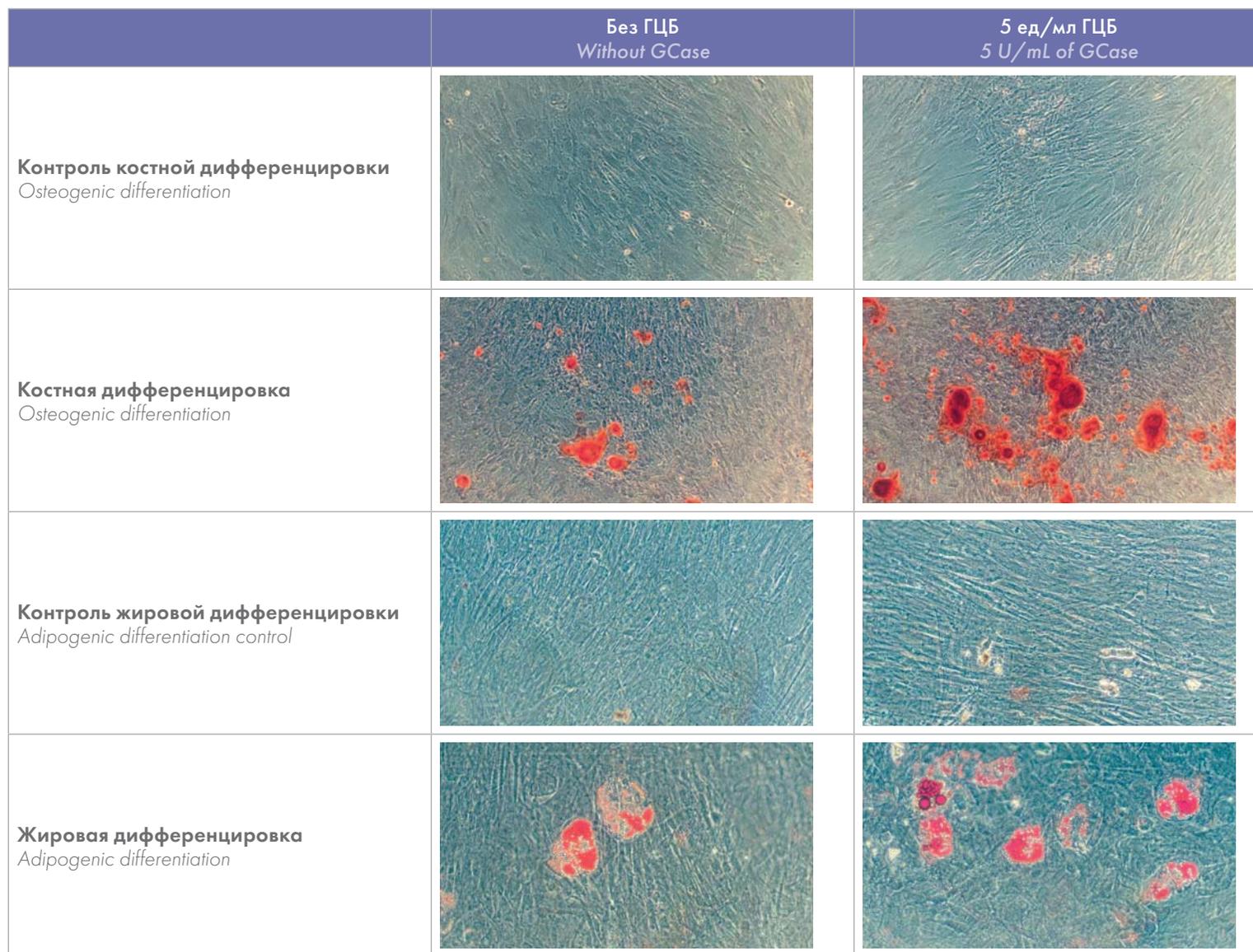


Рисунок 5. Индукция адипогенной и остеогенной дифференцировки в МСК донора без фермента и в присутствии 5 ЕД/мл ГЦБ.

Figure 5. Induction of adipogenic and osteogenic differentiation in donor MSCs without and in the presence of 5 U/ml GCCase

культивированных в присутствии ГЦБ (рис. 4В). В отсутствие ГЦБ индукция жировой дифференцировки повышала экспрессию *ALPL* через 10 и 48 дней культивирования (табл. 2). Однако при длительном культивировании в присутствии ГЦБ это повышение было достоверно ниже (рис. 4В).

После длительного культивирования в присутствии различных доз (0,5–1,5 ед./мл) ГЦБ и индукции дифференцировки относительный уровень экспрессии генов *PPARG* и *FABP4* прямо коррелировал с дозой фермента при индукции адипогенной дифференцировки. Корреляция при индукции остеогенной дифференцировки отсутствовала (табл. 3).

Таким образом, длительное воздействие ГЦБ изменяло ответ МСК на индукцию адипогенной и остеогенной дифференцировки. Этот результат указывает на высокую чувствительность МСК к экзогенному ферменту.

Влияние дозы рекомбинантной ГЦБ на дифференцировку МСК при индукции остеогенной и адипогенной дифференцировки

Визуальный анализ индукции дифференцировки в культуре МСК доноров после предварительного культивирования в присутствии ГЦБ в концентрации 5 ед./мл показал активацию как остеогенной, так и адипогенной дифференцировки по сравнению с контролем без фермента (рис. 5).

При анализе в культуре МСК больной БГ наблюдали иную картину. В контроле остеогенной дифференцировки не наблюдали отложений кальция, тогда как при индукции остеогенной дифференцировки был виден избыток образования кальция в культуре (рис. 6). Образование жировых клеток в культуре МСК больной БГ наблюдали и без индукции жировой дифференцировки, а индукция адипогенной дифференцировки повышала образование жировых капель.

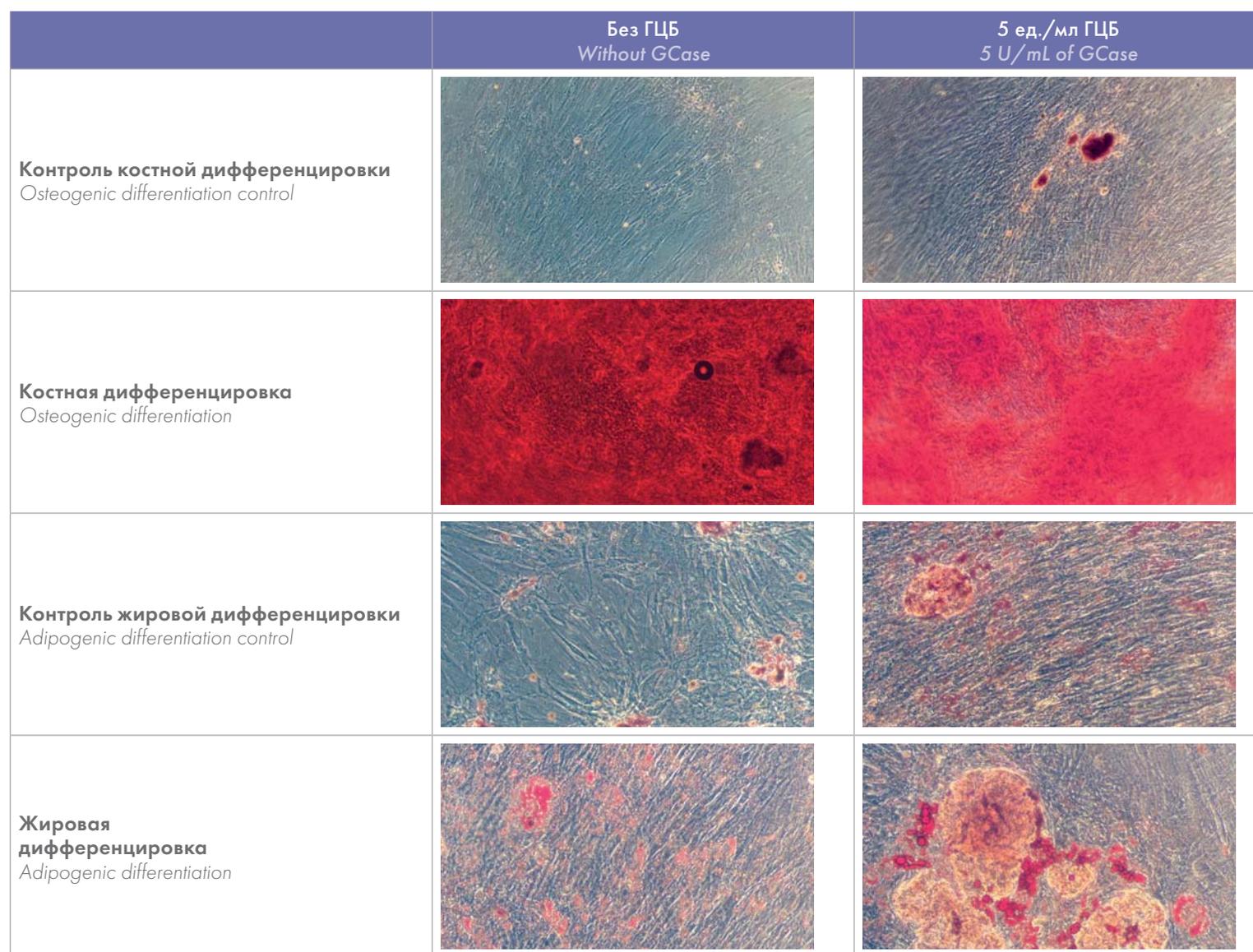
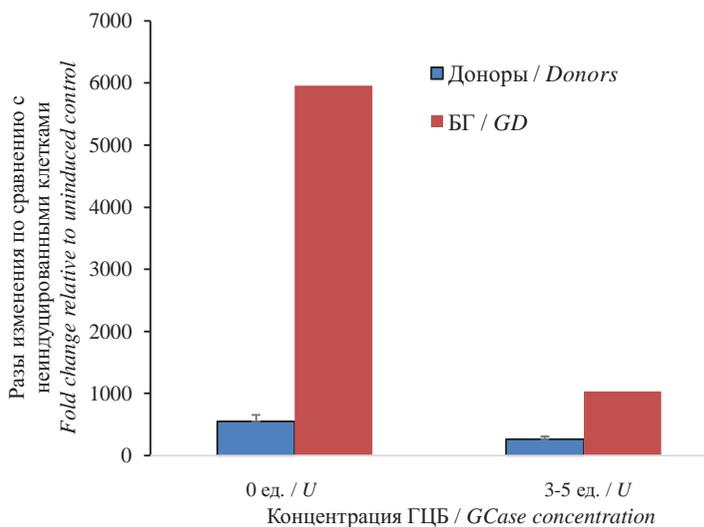


Рисунок 6. Индукция адипогенной и остеогенной дифференцировки в МСК больной БГ без фермента и в присутствии 5 ЕД/мл ГЦБ.

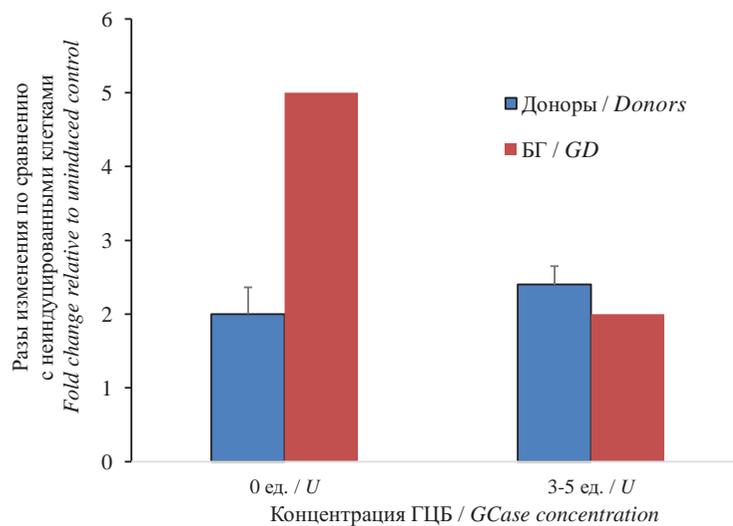
Figure 6. Induction of adipogenic and osteogenic differentiation in MSCs of GD patient without and in the presence of 5 U/ml GCCase



A / A

Рисунок 7. Изменение ОП элюатов. А. Изменение ОП элюатов по сравнению с контролем в МСК доноров и больной БГ после культивирования в присутствии ГЦБ при индукции костной дифференцировки. Б. Изменение ОП элюатов по сравнению с контролем в МСК доноров и больной БГ после культивирования в присутствии ГЦБ при индукции жировой дифференцировки

Figure 7. Fold change of eluted OD. A. Fold change of eluted alizarin red OD relative to undifferentiated control after osteogenic differentiation induction in MSCs of healthy donors and Gaucher disease patient's (GD) MSCs in the presence of GCase. B. Fold change of eluted OD relative to undifferentiated control after osteogenic differentiation induction in MSCs of healthy donors and Gaucher disease (GD) patient MSCs in the presence of GCase



B / B

После культивирования МСК больной в присутствии 5 ед./мл ГЦБ значительно повышалось отложение кальция. В случае жировой дифференцировки также виден выраженный эффект (рис. 6).

При анализе остеогенной дифференцировки после индукции методом элюции оказалось, что у доноров ОП окрашенного раствора в среднем $222,5 \pm 69,8$, тогда как у больной БГ этот показатель был увеличен больше, чем на порядок, до 3958. Подтверждение такой большой продукции кальция МСК можно видеть при окрашивании (рис. 6). Адипогенная дифференцировка также активирована у МСК больной БГ. Средний показатель ОП у доноров составил $2,2 \pm 0,2$, а у больной был равен 5.

При культивировании МСК в присутствии 3–5 ед./мл ГЦБ при индукции остеогенной дифференцировки оптическая плотность окрашенного раствора снижалась как в МСК здоровых доноров, так и в МСК больной БГ. Несмотря на то что оптическая плотность элюата, полученного из культуры МСК больной, была существенно выше, чем у элюатов культур донорских МСК, было отмечено снижение ОП в 6 раз по сравнению с контрольной культурой МСК больной без фермента (рис. 7А). При индукции адипогенной дифференцировки ОП элюатов из МСК больной БГ была повышена в случае культивирования без ГЦБ. В присутствии ГЦБ ОП элюатов из МСК больной существенно уменьшалась и становилась меньше, чем среднее значение ОП элюатов из МСК доноров (рис. 7Б).

Экспрессия генов — маркеров жировой (*PPARG* и *FABP4*), костной (*ALPL*, *PTHRI*, *BGLAP* и *SPPI*) и хрящевой (*SOX9*) дифференцировок при кратковременном

(2–3 пассажа) культивировании не индуцированных МСК доноров не зависела от концентрации фермента в среде культивирования (табл. 4, 5).

В МСК больной БГ без индукции дифференцировки ОУЭ генов сильно отличался от средних значений у доноров (табл. 5). В МСК больной БГ была повышена экспрессия генов, связанных с жировой (*PPARG* и *FABP4*), костной (*ALPL*, *SPPI*) и хрящевой (*SOX9*) дифференцировками. Кроме того, были значительно снижены уровни экспрессии рецептора к паратиреоидному гормону (*PTHRI*) и гормона остеокальцина (*BGLAP*), что указывает напрямую на возможные нарушения костной дифференцировки. Повышение дозы ГЦБ приводило к снижению ОУЭ генов маркеров как адипогенной, так и остеогенной дифференцировки в культуре МСК больной БГ.

Индукция как остеогенной, так и адипогенной дифференцировки приводила к повышению экспрессии всех изученных генов. Экспрессия *PPARG* повышалась примерно в 10 раз при индукции остеогенной дифференцировки и в 20 раз при индукции адипогенной дифференцировки (рис. 8А и Б). Предварительное культивирование с ферментом не изменяло экспрессию *PPARG* в МСК здоровых доноров, но в образце МСК больной БГ ОУЭ этого гена уменьшался на порядок после культивирования в присутствии ГЦБ при остеогенной дифференцировке и значительно меньше при индукции адипогенной дифференцировки, что указывало на повышенную чувствительность МСК больной к ферменту и нарушение остеогенной дифференцировки этих клеток. Ген *FABP4*, участвующий в биогенезе липидов, был высоко экспрессирован в МСК больной БГ при индук-

Таблица 4. Относительный уровень экспрессии генов, участвующих в дифференцировке МСК, в зависимости от концентрации ГЦБ при культивировании

Table 4. Relative expression levels of the differentiation marker genes in the MSCs cultivated in the presence of different concentrations of GCase

Ген / Gene	Концентрация ГЦБ / Gcase concentrations			
	0 ед./мл / U/mL	1 ед./мл / U/mL	3 ед./мл / U/mL	5 ед./мл / U/mL
PPARG	1,090 ± 0,300	1,158 ± 0,350	1,282 ± 0,370	1,282 ± 0,330
FABP4	0,085 ± 0,020	0,129 ± 0,050	0,085 ± 0,020	0,132 ± 0,060
PGC1A	0,017 ± 0,010	0,018 ± 0,010	0,011 ± 0,000	0,011 ± 0,000
ALPL	0,018 ± 0,010	0,031 ± 0,010	0,020 ± 0,010	0,026 ± 0,010
PTHRI	0,002 ± 0,000	0,001 ± 0,000	0,002 ± 0,000	0,002 ± 0,000
BGLAP	1,850 ± 0,590	1,826 ± 0,530	1,900 ± 0,540	1,986 ± 0,610
SPP1	0,062 ± 0,020	0,095 ± 0,040	0,067 ± 0,020	0,071 ± 0,020
SOX9	0,813 ± 0,090	0,860 ± 0,060	0,841 ± 0,130	0,959 ± 0,140

Таблица 5. ОУЭ генов, связанных с дифференцировкой, в МСК доноров и больной БГ после культивирования в присутствии ГЦБ

Table 5. Relative expression levels of the differentiation marker genes in the donors' and the patient's MSCs cultivated in the presence of glucocorticoid

Гены / Gene	МСК доноров / Donor MSCs				МСК больной БГ / GD patient MSCs			
	0 ед./мл U/ml	1 ед./мл U/ml	3 ед./мл U/ml	5 ед./мл U/ml	0 ед./мл U/ml	1 ед./мл U/ml	3 ед./мл U/ml	5 ед./мл U/ml
PPARG	1,09	1,16	1,28	1,28	1,25	3,89	2,46	1,93
FABP4	0,08	0,13	0,09	0,13	0,12	2,42	1,08	0,15
ALPL	0,02	0,03	0,02	0,03	0,34	2,49	0,47	0,34
PTHRI	0,002	0,001	0,002	0,002	0,001	НД	0,0004	0,0002
BGLAP	1,85	1,83	1,90	1,99	0,91	0,68	0,50	0,36
SPP1	0,06	0,10	0,07	0,07	0,16	0,14	0,41	0,32

ции дифференцировки (рис. 8В и Г). Предварительное культивирование в присутствии ГЦБ существенно снижало ОУЭ этого гена. Эффект был гораздо сильнее выражен в случае индукции адипогенной дифференцировки. Экспрессия всех генов, связанных с костной дифференцировкой, была существенно снижена в МСК больной БГ. Наибольшее снижение наблюдалось в экспрессии генов *ALP* и *BGLAP* (рис. 8Д, Е, Л).

Обсуждение

Использованная в исследовании модель имеет ряд ограничений. Известно, что *in vivo* экзогенная ГЦБ определяется в крови в течение нескольких минут после введения. Период полувыведения свободного фермента из крови больного составляет от 5 до 12 мин. Высокий клиренс фермента (6,7–7,6 мл/мин/кг) определяется быстрым поглощением фермента макрофагами при участии рецепторов к маннозе [16, 17]. Сколько времени активный фермент сохраняется в среде культивирования, неизвестно. В МСК больных БГ, как и во всех клетках организма, снижена активность ГЦБ [18]. Успеет ли фермент после введения попасть в МСК костного мозга больных — неизвестно. Еще одно ограничение модели связано с небольшим числом пассажей, которые могут пройти МСК.

Тем не менее результаты проведенных исследований указывают на существенные нарушения в пролифе-

рации и дифференцировке МСК здоровых доноров и МСК больной БГ при культивировании в присутствии ГЦБ. Пролиферативная активность МСК как доноров, так и больной БГ зависела от концентрации ГЦБ. Низкие концентрации (0–1,25 ед./мл) не влияли на пролиферацию и суммарную клеточную продукцию МСК здоровых доноров. МСК больной БГ росли лучше в присутствии фермента при концентрации до 2 ед./мл. При увеличении концентрации ГЦБ свыше 2 ед./мл суммарная клеточная продукция уменьшалась как у МСК здоровых доноров, так и у МСК больной БГ. Высокие концентрации ГЦБ (7–10 ед./мл) обладали цитотоксическим эффектом.

При низких концентрациях ГЦБ в МСК здоровых доноров через 10 дней культивирования отмечена тенденция к повышению относительного уровня экспрессии *PPARG* и *FABP4* — маркеров жировой дифференцировки, а еще через 38 дней увеличение относительного уровня экспрессии этих генов становилось выраженным. Повышение экспрессии *PPARG* как при индукции адипогенной дифференцировки, так и при индукции остеогенной объяснимо тем, что в обе индуцирующие дифференцировку среды добавляли дексаметазон, только в среде для адипогенной дифференцировки его концентрация была намного выше, чем в остеогенной. *PPARG* — ядерный рецептор полиненасыщенных жирных кислот, основные функ-

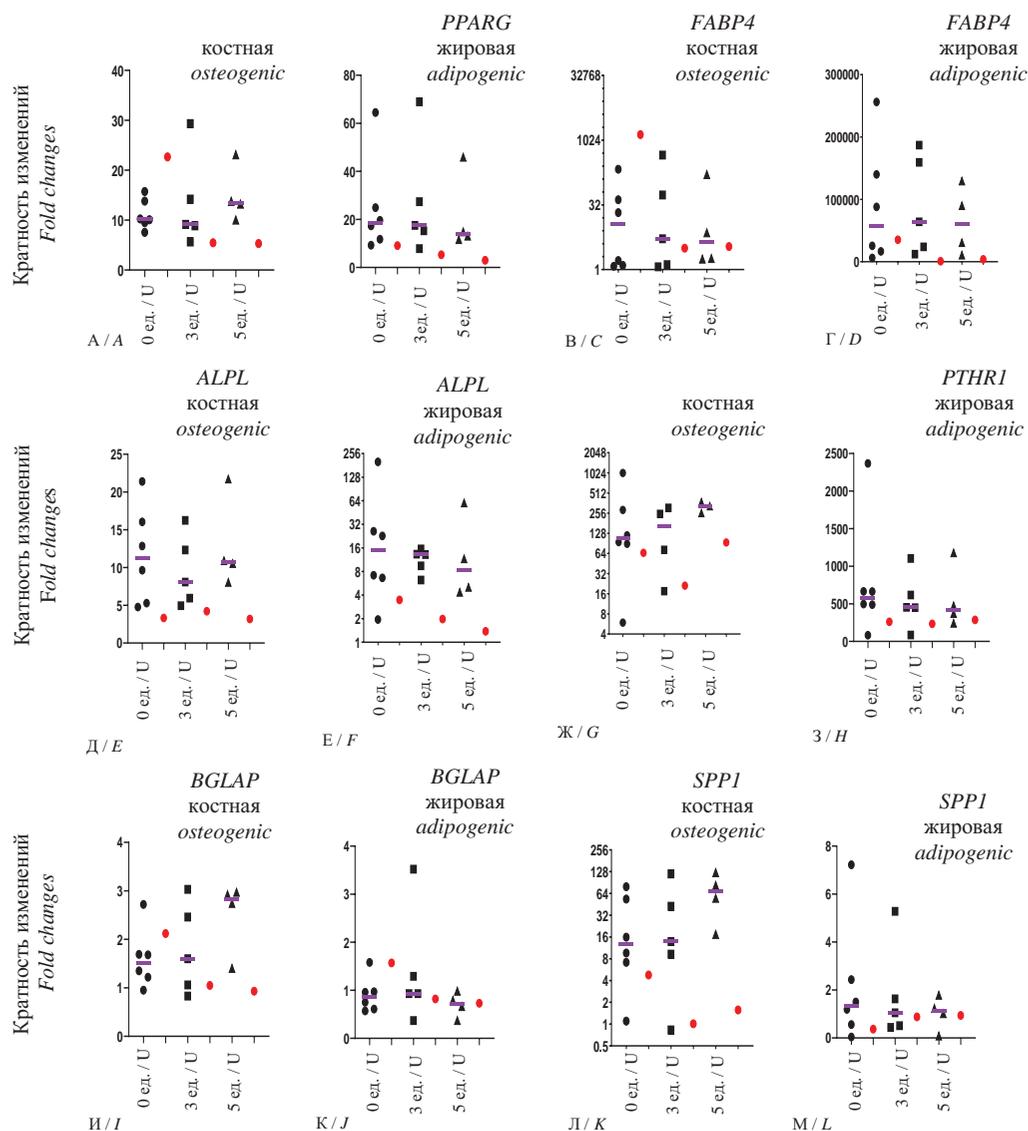


Рисунок 8. Кратность изменения ОУЭ генов по сравнению с недифференцированным контролем (без индукции дифференцировки) в МСК доноров (обозначены черным) и больной БГ (обозначена красным) при индукции адипогенной и остеогенной дифференцировки при культивировании в присутствии ГЦБ. А. Разы изменения *PPARG* при костной дифференцировке. Б. Разы изменения *PPARG* при жировой дифференцировке. В. Разы изменения *FABP4* при костной дифференцировке. Г. Разы изменения *FABP4* при жировой дифференцировке. Д. Разы изменения *ALPL* при костной дифференцировке. Е. Разы изменения *ALPL* при жировой дифференцировке. Ж. Разы изменения *PTHR1* при костной дифференцировке. З. Разы изменения *PTHR1* при жировой дифференцировке. И. Разы изменения *BGLAP* при костной дифференцировке. К. Разы изменения *BGLAP* при жировой дифференцировке. Л. Разы изменения *SPP1* при костной дифференцировке. М. Разы изменения *SPP1* при жировой дифференцировке.

Figure 8. Fold change in the genes' REL, compared to the control (without differentiation induction) in MSCs from donors (marked in black) and a GD patient (marked in red) during induction of adipogenic and osteogenic differentiation during cultivation in the presence of GCCase. A. *PPARG* fold change in osteogenic differentiation. B. *PPARG* fold change in adipogenic differentiation. C. *FABP4* fold change in osteogenic differentiation. D. *FABP4* fold change in adipogenic differentiation. E. *ALPL* fold change in osteogenic differentiation. F. *ALPL* fold change in adipogenic differentiation. G. *PTHR1* fold change in osteogenic differentiation. H. *PTHR1* fold change in adipogenic differentiation. I. *BGLAP* fold change in osteogenic differentiation. J. *BGLAP* fold change in adipogenic differentiation. K. *SPP1* fold change in osteogenic differentiation. L. *SPP1* fold change in adipogenic differentiation.

ции которого — активация адипогенеза [19] и ингибирование остеогенеза [20]. Более того, *PPARG* ингибирует функции остеокластов, регулируя экспрессию гена *c-Fos* [21]. *FABP4* — белок, связывающий жирные кислоты, 4, который в высокой степени экспрессируется в жировой ткани и функционирует как белок — шаперон липидов [22]. Экспрессия генов этих двух белков коррелирует с адипогенной дифференцировкой. Повышение экспрессии *PPARG* может ингибировать остеогенную дифференцировку.

У больной БГ была незначительно повышена экспрессия *PPARG* без добавления ГЦБ. Культивирование в присутствии 1 ед./мл ГЦБ увеличивало экспрессию

этого гена в 3,4 раза. ОУЭ *PPARG* снижался при повышении концентрации ГЦБ до 3 и более ед./мл, всегда оставаясь выше, чем в МСК доноров, в 1,5–2 раза. Экспрессия *FABP4* вела себя схожим образом, повышаясь в присутствии 1 ед./мл ГЦБ в 18,8 раза. Эти данные перекликаются с результатами работы А. Crivago и соавт. [23], работавших на клеточных линиях МСК, полученных из индуцированных плюрипотентных клеток. В этой работе наблюдалось снижение активности *ALPL* в МСК больных БГ. В настоящей работе были получены противоположные результаты, что может быть объяснено другим происхождением МСК. ОУЭ *ALPL* был повышен у больной БГ в 18 раз по сравне-

нию с донорами, еще сильнее повышался в присутствии 1 ед./мл ГЦБ и снижался при повышении концентрации ГЦБ, оставаясь значительно выше, чем в МСК доноров с теми же концентрациями ГЦБ. Возможно, дальнейшее накопление данных позволит выявить причины этих несовпадений.

Еще 2 маркера костной дифференцировки — гены *SPPI* и *BGLAP*. Без фермента и в его присутствии экспрессия *SPPI* в МСК больного БГ выше, чем в МСК доноров, а *BGLAP* — ниже. При длительном культивировании МСК в присутствии малых концентраций ГЦБ заметно снижается относительный уровень экспрессии *ALPL* (рис. 4 Б), а экспрессия *SPPI* и *BGLAP* значительно не изменялась. Ген *ALPL* кодирует тканевую неспецифическую щелочную фосфатазу (ТНСАЛР), центральный регулятор минерализации кости [24]. Щелочная фосфатаза необходима для процесса минерализации, при котором соли кальция и фосфора откладываются в развивающихся костях и зубах. Минерализация имеет решающее значение для формирования костей. Щелочная фосфатаза предотвращает старение костей и участвует в дифференцировке костной ткани из МСК [25].

При индукции дифференцировки в МСК здоровых доноров добавление 5 ед./мл ГЦБ в среду культивирования приводило к увеличению отложения кальция при индукции остеогенной дифференцировки и накопления жировых капель при индукции адипогенной дифференцировки. У больной БГ без добавления ГЦБ значительно усилена остеогенная и адипогенная дифференцировка, при этом жировая дифференцировка наблюдалась и без добавления индукторов. Усиление костной дифференцировки не совпадает с результатами других авторов [23]. В другой работе той же группы [26] было отмечено уменьшение липидных капель в МСК больных БГ при индукции жировой дифференцировки, что также не совпадает с данными, полученными в настоящем исследовании. Авторы [26]

показывают, что у больных БГ происходит расщепление жиров, в то время как в настоящем исследовании наблюдалось их накопление. Более того, авторы [26] считают, что это связано и с нарушением синтеза липидов, что способствует дисбалансу костной ткани при БГ. Культивирование в присутствии 5 ед./мл ГЦБ еще больше усиливает жировую дифференцировку и уменьшает костную дифференцировку.

Экспрессия генов во всех случаях подтверждает индукцию дифференцировки. Индукционная среда как для остеогенной, так и для адипогенной дифференцировки содержит дексаметазон в разных концентрациях. Его наличие приводит к повышению экспрессии маркеров жировой дифференцировки *PPARG* и *FABP4* и при индукции остеогенной дифференцировки. В МСК больной БГ при культивировании в присутствии ГЦБ в концентрации 3 ед./мл и более ОУЭ этих генов значительно снижался. Это означает нарушение реакции МСК на индукторы дифференцировки, что может приводить к дисбалансу костной ткани.

Экспрессия маркеров костной дифференцировки — *ALPL*, *SPPI* и *BGLAP* — существенно повышалась после индукции как жировой, так и костной дифференцировки в МСК доноров. При этом в МСК больной БГ ОУЭ этих генов повышался меньше, а инкубация в присутствии фермента не изменяла их экспрессию. Наиболее выражено изменялся ОУЭ *PTHRI*, который значительно повышается при индукции адипогенной дифференцировки.

Таким образом, культивирование МСК в присутствии ГЦБ изменяет пролиферацию и дифференцировочный потенциал этих клеток. Изменения в МСК зависели от дозы ГЦБ в среде и длительности культивирования. Характеристики МСК больной БГ и их ответ на присутствие ГЦБ значительно отличались от клеток здоровых доноров, что требует проведения исследования у большего числа больных.

Литература / References

- Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281(3): 249–54. DOI: 10.1001/jama.281.3.249.
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118(6): 1463–71. DOI: 10.1182/blood-2011-04-308890.
- Giuffrida G., Cappellini M.D., Carubbi F., et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*. 2014; 31(12): 1197–212. DOI: 10.1007/s12325-014-0174-0.
- Mucci J.M., Rozenfeld P. Pathogenesis of Bone Alterations in Gaucher Disease: The Role of Immune System. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 192761. DOI: 10.1155/2015/192761.
- Zimran A., Ilan Y., Elstein D. Enzyme replacement therapy for mild patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2009; 84(4): 202–4. DOI: 10.1002/ajh.21369.
- Lebel E., Elstein D., Peleg A., et al. Histologic findings of femoral heads from patients with Gaucher disease treated with enzyme replacement. *Am J Clin Pathol*. 2013; 140(1): 91–6. DOI: 10.1309/AJCPFVSAEGO67NGT.
- Mistry P.K., Liu J., Yang M., et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(45): 19473–8. DOI: 10.1073/pnas.1003308107.
- Mistry P.K., Liu J., Sun L., et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(13): 4934–9. DOI: 10.1073/pnas.1400768111.
- Morrison S.J., Scadden D.T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014; 505(7483): 327–34. DOI: 10.1038/nature12984.
- Sun Y., Yuan Y., Wu W., et al. The effects of locomotion on bone marrow mesenchymal stem cell fate: insight into mechanical regulation and bone formation. *Cell Biosci*. 2021; 11(1): 88. DOI: 10.1186/s13578-021-00601-9.
- Lecourt S., Vanneaux V., Cras A., et al. Bone marrow microenvironment in an in vitro model of Gaucher disease: consequences of glucocerebrosidase deficiency. *Stem Cells Dev*. 2012; 21(2): 239–48. DOI: 10.1089/scd.2011.0365.

12. Squillaro T., Antonucci I., Alessio N., et al. Impact of lysosomal storage disorders on biology of mesenchymal stem cells: Evidences from in vitro silencing of glucocerebrosidase (GBA) and alpha-galactosidase A (GLA) enzymes. *J Cell Physiol.* 2017; 232(12): 3454–67. DOI: 10.1002/jcp.25807.
13. Reed M.C., Schiffer C., Heales S., et al. Impact of sphingolipids on osteoblast and osteoclast activity in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(4): 278–86. DOI: 10.1016/J.YMGME.2018.06.007.
14. Fastova E.A., Magomedova A.U., Petinati N.A., et al. Bone Marrow Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 167(1): 150–3. DOI: 10.1007/s10517-019-04480-6.
15. Schmittgen T.D., Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nat Protoc.* 2008; 3(6): 1101–8. DOI: 10.1038/nprot.2008.73.
16. Zimran A., Loveday K., Fratazzi C., et al. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Mol Dis.* 2007; 39(1): 115–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.02.008.
17. Morris J.L. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. *Clin Ther.* 2012; 34: 259–71. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.12.017.
18. Lecourt S., Mouly E., Freida D., et al. A Prospective Study of Bone Marrow Hematopoietic and Mesenchymal Stem Cells in Type 1 Gaucher Disease Patients. Dardis A, editor. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69293. DOI: 10.1371/journal.pone.0069293.
19. Rosen E.D., Sarraf P., Troy A.E., et al. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell.* 1999; 4(4): 611–7. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80211-7.
20. Akune T., Ohba S., Kamekura S., et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest.* 2004; 113(6): 846–55. DOI: 10.1172/JCI19900.
21. Wan Y., Chong L.W., Evans R.M. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med.* 2007; 13(12): 1496–503. DOI: 10.1038/NM1672.
22. Prentice K.J., Saksi J., Hotamisligil G.S. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *J Lipid Res.* 2019; 60(4): 734. DOI:10.1194/JLR.S091793.
23. Crivaro A., Bondar C., Mucci J.M., et al. Gaucher disease-associated alterations in mesenchymal stem cells reduce osteogenesis and favour adipogenesis processes with concomitant increased osteoclastogenesis. *Mol Genet Metab.* 2020; 130(4): 274–82. DOI: 10.1016/J.YMGME.2020.06.003.
24. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018; 82: 142–55. DOI: 10.1016/J.METABOL.2017.08.013.
25. Liu W., Zhang L., Xuan K., et al. Alpl prevents bone ageing sensitivity by specifically regulating senescence and differentiation in mesenchymal stem cells. *Bone Res.* 2018; 6(1):27. DOI: 10.1038/S41413-018-0029-4.
26. Crivaro A., Mucci J.M., Bondar C., et al. Bone marrow adipocytes alteration in an in vitro model of Gaucher Disease. *Mol Genet Metab Reports.* 2023; 36: 100980. DOI:10.1016/J.YMGMR.2023.100980.

Информация об авторах

Мамонов Василий Евгеньевич*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasily-mamonov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-4564>

Садовская Александра Вячеславовна, лаборант отдела сопровождения клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sadovskaya.sasha@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0221-9351>

Петинати Наталия Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: petinati.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-3183>

Шипунова Ирина Николаевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shipounova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1189-0283>

Information about the authors

Vasily E. Mamonov*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Orthopedic Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasily-mamonov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-4564>

Aleksandra V. Sadovskaya, Laboratory Assistant of the Clinical Research Support Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: sadovskaya.sasha@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0221-9351>

Nataliya A. Petinati, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hematopoiesis Physiology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: petinati.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-3183>

Irina N. Shipounova, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Hematopoiesis Physiology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: shipounova.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1189-0283>

Дорофеева Алена Игоревна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dorofeeva.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1154-5669>

Дризе Нина Иосифовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ndrize@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-0403>

Лукина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lukina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Alena I. Dorofeeva, Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Laboratory of Hematopoiesis Physiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dorofeeva.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1154-5669>

Nina I. Drize, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Hematopoiesis Physiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ndrize@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-0403>

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Orphan Diseases, National Medical Research Medical Center for Hematology,
e-mail: lukina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

*** Corresponding author**

Received 05 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СОЧЕТАННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V И VIII: НАБЛЮДЕНИЯ В РОССИИ

Яковлева Е.В.*¹, Зозуля Н.И., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Сац Н.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Мамлеева С.Ю.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII (НСД FV и FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с распространенностью 1:1 000 000 в общей популяции, но заболевание встречается чаще в регионах, где допустимы родственные браки. Данные об этой наследственной коагулопатии в Российской Федерации ограничены.

Цель: изучить клинико-лабораторную характеристику и течение заболевания у больных НСД FV и FVIII в российской популяции.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное исследование, включающее 6 больных НСД FV и FVIII.

Результаты. Средний возраст больных составил 50 лет (32–72 года), средний возраст установления диагноза — 40 лет. Баллы оценки кровоточивости по шкале ISTH-BAT варьировали в пределах 17–29 со средним значением 23,5. Среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени составило 85 сек, протромбина по Квику — 35%, активности FV и FVIII — 5,7% и 9,0% соответственно. Течение заболевания характеризовалось кожно-слизистым геморрагическим синдромом, постоперационными, акушерско-гинекологическими, жизнеугрожающими кровотечениями.

Заключение. Клинико-лабораторная характеристика больных расширяет представление о НСД FV и FVIII и позволяет ускорить верификацию диагноза.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII, геморрагический синдром, кровотечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Зозуля Н.И., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Сац Н.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Мамлеева С.Ю. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII: наблюдения в России. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):344–355. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355>

HEREDITARY COMBINED DEFICIENCY OF FACTORS V AND VIII: OBSERVATIONS IN THE RUSSIAN POPULATION

Yakovleva E.V.*; Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Sats N.V., Orel E.B., Surenkov A.A., Mamleeva S.Yu.

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

ABSTRACT

Introduction. Combined deficiency of factors V and VIII is a rare hereditary bleeding disorder with a prevalence of 1:1,000,000 in the general population, but the disease is more common in regions where consanguineous marriages are acceptable. Data on this hereditary coagulopathy in the Russian Federation are limited.

Aim: to analyze clinical and laboratory characteristics of the course of the disease in patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII in the Russian population.

Materials and methods. The retrospective and prospective study involved 6 patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII in the Russian population.

Results. The average age of patients was 50 years (32–72 years). The average age at the time of diagnosis was 40 years. Bleeding scores on the ISTH-BAT scale ranged from 17–29, with an average value of 23.5. The average value of activated partial thromboplastin time was 85 seconds, the prothrombin by Quick was 35 %, and the activity of FV and FVIII was 5.7 % and 9.0 %, respectively. The course of the disease was characterized more or less by cutaneous-mucous hemorrhagic syndrome, postoperative, obstetric-gynecological, and life-threatening bleeding.

Conclusion. Clinical and laboratory characteristics of patients expand the understanding of hereditary combined deficiency of factors V and VIII and make it possible to accelerate diagnosis verification.

Keywords: congenital bleeding disorders, hereditary combined deficiency of factors V and VIII, hemorrhagic syndrome, bleeding

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Yakovleva E.V., Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Sats N.V., Orel E.B., Surenkov A.A., Mamleeva S.Yu. Hereditary combined deficiency of factors V and VIII: observations in the Russian population. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):344–355 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355>

Введение

Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови (F) V и VIII (НСД FV и FVIII) является редкой наследственной коагулопатией с распространенностью 1:1 000 000 в общей популяции, но заболевание встречается чаще в регионах, где допустимы родственные браки [1, 2]. Особенностью этиопатогенеза НСД FV и FVIII является не случайная комбинация мутаций в генах *FV* и *FVIII*, а наличие мутаций в генах *LMAN1* или *MCFD2*, что приводит к синтезу дефектных белков, осуществляющих внутриклеточный транспорт FV и FVIII [3, 4], вследствие чего нарушается экскреция этих факторов свертывания в циркулирующую кровь. В литературе представле-

ны описания групп больных в индийской, иранской, еврейской популяциях [5–10]. Данные об этой наследственной коагулопатии в Российской Федерации ограничены. В свою очередь, ограниченность информации, редкость заболевания, отсутствие настороженности специалистов приводят к запоздалой диагностике.

Цель данного исследования — изучить клинико-лабораторную характеристику и течение заболевания у больных НСД FV и FVIII в российской популяции.

Материалы и методы

Группу исследования составили 6 больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б5, Б6), находящихся под наблюдением

в клинко-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Проанализированы медицинская документация до обращения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и данные за период наблюдения (максимальный срок наблюдения составляет 12 лет). Собраны анамнестические данные об интенсивности, локализации, частоте геморрагических проявлений, об оперативных вмешательствах, сопутствующих заболеваниях; учтен акушерско-гинекологический, аллергологический, трансфузионный, эпидемиологический анамнез.

Объективным методом оценки геморрагических проявлений является использование шкал кровоточивости. В данной группе больных оценку кровоточивости проводили по шкале ISTH-BAT, включающей 14 категорий, оцениваемых от 0 до 4 баллов [11]. Итоговый балл у мужчин более 4, у женщин — более 6 является показанием для проведения обследования с целью исключения коагулопатий. Возможное максимальное значение по данной шкале составляет 56 баллов.

Анализ лабораторных данных включал параметры коагулограммы, выполненной клоттинговыми (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, активность FV, активность FVIII) и хромогенными (антитромбин III (АТ III), протеин С, протеин S) методами, общего анализа крови, исследования на вирусные инфекции (HBsAg, Anti-HCV, HIV Ag/Ab), маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС), генетические маркеры тромбофилии. ДНК-диагностика нарушений в генах *LMAN 1* и *MCFD2* проведена секвенированием по методу Сэнгера.

Результаты

Средний возраст больных составил 50 лет (32–72 года), на момент установления диагноза средний возраст больных составил 40 лет (21–60 лет). Все больные — женщины, из которых две пары сиблингов (Б1, Б2 и Б3, Б4) и 2 неродственные больные (Б5, Б6). По национальной принадлежности 3 больные — этнические чуваша (Б1, Б2, Б6), 2 — татарки (Б3, Б4) и 1 — русская (Б5). Родственный брак родителей подтвердили трое больных (Б3, Б4, Б5).

Диагноз НСД FV и FVIII установлен у 5 больных и подтвержден у 1 больной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Характеристика геморрагического синдрома

У всех больных геморрагические проявления дебютировали в детском возрасте. Наиболее характерными проявлениями являлись спонтанный и провокационный кожно-слизистый геморрагический синдром. Носовые кровотечения отмечены у всех больных.

Трое (Б1, Б3, Б4) из 6 больных сообщили, что в детском и молодом возрасте носовые кровотечения беспокоили гораздо чаще, чем в настоящее время. Одна больная (Б5) на протяжении жизни отмечает умеренные носовые кровотечения 1 раз в 3 месяца. Другая больная (Б2) сообщила об эпизодическом спонтанном последовательном двухкратном интенсивном носовом кровотечении в возрасте 24 лет, потребовавшем госпитализации, проведения трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитной массы, введения концентрата FVIII. Повторное кровотечение было обусловлено образованием раневой поверхности после тампонады носа. Иные эпизоды носового кровотечения на протяжении жизни отрицает. Десневая кровоточивость отмечена у 5 (83%) больных (Б1, Б3, Б4, Б5, Б6). У 3 из 5 больных (Б1, Б3, Б5) кровоточивость провоцируется чисткой зубов, у 2 больных (Б4, Б6) носит и спонтанный, и провокационный характер на протяжении всей жизни. У одной больной (Б6) интенсивное десневое кровотечение развилось на 10-й день после установки зубных имплантов, что потребовало трансфузии СЗП и введения концентрата FVIII. Экхимозы беспокоят всех больных на протяжении жизни, однако 2 больные (Б2, Б3) жалуются на то, что в настоящее время экхимозы возникают значительно чаще. В то же время больная Б5 сообщила, что в настоящее время экхимозы беспокоят меньше, чем в детском возрасте. Длительную кровоточивость после порезов и длительное заживление ран отметили 4 (67%) больных (Б1, Б4, Б5, Б6). Имеются различия в проявлении кожно-слизистого геморрагического синдрома у родных сестер Б1 и Б2. Одна из них (Б1) жалуется на носовые кровотечения, десневую кровоточивость, экхимозы, длительную кровоточивость после порезов и плохое заживление ран, тогда как у другой сестры (Б2) среди перечисленных жалоб десневая кровоточивость, длительная кровоточивость после порезов и плохое заживление ран отсутствуют.

Кровоточивость после экстракции зубов отмечена у всех 5 больных, которым выполняли экстракции. Одной больной (Б2) удаления зубов не проводили. Более того, кровоточивость при физиологической смене зубов в детском возрасте отмечена у 4 (67%) (Б2, Б3, Б4, Б5) больных.

Хирургические вмешательства проводились 6 больным, осложнения в виде кровотечения развились у 5 из них. У одной больной (Б3) оперативное вмешательство проводили на фоне профилактической заместительной терапии СЗП и концентратом FVIII после установления диагноза; осложнений не было. Гемартроз возник у одной (Б1) больной (17%) однократно и имел травматический генез. Желудочно-кишечное кровотечение было у 2 (33%) (Б1, Б3) больных. У одной из них (Б3) желудочно-кишечное кровотечение развилось в возрасте 21 года, источник кровотечения не был выявлен, была длительно госпитализирована, отмечалось сни-

жение концентрации гемоглобина до 42 г/л. Проводили трансфузии СЗП, эритроцитной массы. У второй больной (Б2) желудочно-кишечное кровотечение возникло в возрасте 22 лет, источником кровотечения явился полип желудка, на который были наложены скобы.

Кровоизлияние в левую теменную долю головного мозга состоялось у одной больной (Б4) в возрасте 72 лет. О кефалогематомах, кровотечении из пуповинного остатка не сообщалось. Клинические проявления НСД FV и FVIII в данной группе больных обобщены в таблице 1.

Акушерско-гинекологический анамнез

Акушерско-гинекологический анамнез осложнен у всех женщин. Нарушения менструального цикла в виде меноррагий описывают 5 (83%) больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б5). Апоплексия яичников случилась также у 5 (83%) больных (Б1, Б2, Б3, Б4, Б6), причем у 3 (Б2, Б4, Б6) — двукратно. Проведенные гинекологи-

ческие вмешательства в объеме овариэктомии привели к ранней хирургической менопаузе у 3 женщин (Б3, Б4, Б6). Беременность состоялась у 3 (Б4, Б5, Б6) женщин. Из 4 беременностей 2 завершились выкидышами (Б4, Б6), в одном случае развилось кровотечение. Медицинский аборт был выполнен одной больной (Б5), после чего отмечено кровотечение. Родила одна больная (Б4), роды осложнились рецидивирующими маточными кровотечениями, развитием обширной гематомы промежности. Больная пребывала в критическом состоянии, длительность госпитализации составила 6 месяцев. Акушерско-гинекологический анамнез больных НСД FV и FVIII представлен на рисунке 1.

Оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT

При оценке кровоточивости по шкале ISTH-BAT установлен разброс баллов от 17 до 29 со средним значением 23,5. На рисунке 2 представлены значения всех больных.



Рисунок 1. Акушерско-гинекологический анамнез больных НСД FV и FVIII

Figure 1. Obstetric and gynecological history of patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII

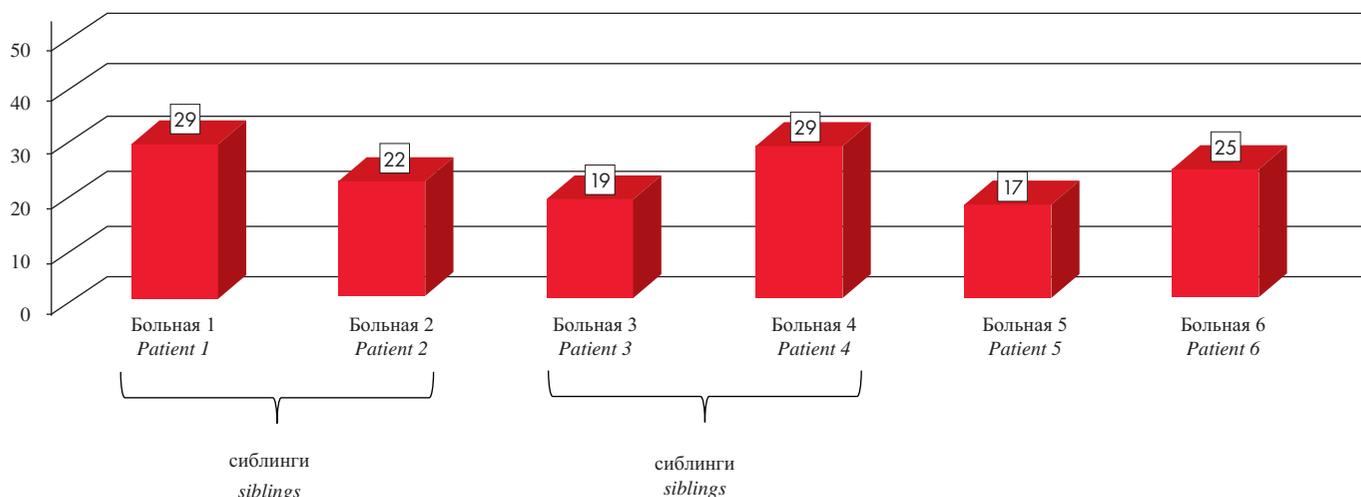


Рисунок 2. Оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT у больных НСД FV и FVIII

Figure 2. Assessment of bleeding on ISTH-BAT scale in patients with hereditary combined deficiency of factors V and VIII

Таблица 1. Клинические проявления НСДФV и FVIII
Table 1. Clinical manifestations of hereditary combined deficiency of factors V and VIII

Геморрагические проявления <i>Hemorrhagic manifestations</i>	Больные, возраст, годы / Patients, age, years						%
	Б1, 32 <i>P1, 32</i>	Б2, 34 <i>P2, 34</i>	Б3, 69 л. <i>P3, 69</i>	Б4, 72 <i>P4, 72</i>	Б5, 29 л. <i>P5, 59 y.o.</i>	Б6, 62 <i>P6, 62 y.o.</i>	
Спонтанный геморрагический синдром <i>Spontaneous hemorrhagic syndrome</i>	+	+	+	+	+	+	100
Носовые кровотечения <i>Epistaxis</i>	+	+	+	+	+	+	100
Десневая кровоточивость <i>Gingival bleeding</i>	+	-	+	+	+	+	83
Экхимозы, гематомы <i>Echymoses, hematomas</i>	+	+	+	+	+	+	100
Длительная кровоточивость после порезов <i>Prolonged bleeding after cuts</i>	+	-	-	+	+	+	67
Длительное заживление ран <i>Prolonged wound healing</i>	+	-	+	+	-	+	67

Геморрагические проявления <i>Hemorrhagic manifestations</i>	Больные, возраст, годы / Patients, age, years						%
	Б1, 32 <i>P1, 32</i>	Б2, 34 <i>P2, 34</i>	Б3, 69 л. <i>P3, 69</i>	Б4, 72 <i>P4, 72</i>	Б5, 29 л. <i>P5, 59 y.o.</i>	Б6, 62 <i>P6, 62 y.o.</i>	
Кровоточивость при физиологической смене зубов <i>Bleeding during physiological teething</i>	-	+	+	+	+	-	67
Кровотечения после экстракции зубов <i>Bleeding after tooth extraction</i>	+	экстракций не было <i>no extractions</i>	+	+	+	+	100
Кровотечения при оперативных вмешательствах <i>Surgery bleedings</i>	+	+	-	+	+	+	100 без терапии <i>without therapy</i>
Гемартроз <i>Hemarthrosis</i>	+	-	-	-	-	-	17
Желудочно-кишечные кровотечения <i>Gastrointestinal bleedings</i>	+	-	проводилась профилактическая гемостатическая терапия <i>preventive hemostatic therapy</i>	-	-	-	33
Кровоизлияние в ЦНС <i>Intracranial hemorrhage</i>	-	-	в 21 год, источник не установлен <i>at the age of 21 the source has not been identified</i>	+	+	+	17

Таблица 2. Возраст больных на момент установления диагноза НСД FV и FVIII
Table 2. Age of patients at the time of diagnosis of hereditary deficiency of factors V and VIII

Возраст, годы Age, years	Больные (Б)/Patients (P)					
	Б1/Р1	Б2/Р2	Б3/Р3	Б4/Р4	Б5/Р5	Б6/Р6
При включении в исследование At the time of the study	32	34	69	72	29	62
На момент установления диагноза At the time of diagnosis	21	23	58	60	29	52

Таблица 3. Параметры гемостаза у больных НСД FV и FVIII
Table 3. Hemostatic parameters of patients with hereditary deficiency of FV and FVIII

Параметр Parameter	Больные (Б)/Patients (P)						Среднее значение Mean value
	Б1/Р1	Б2/Р2	Б3/Р3	Б4/Р4	Б5/Р5	Б6/Р6	
АЧТВ, сек/APTT, s	79	87	94	112	75	61	85
ПК, % Quick prothrombin, %	40	36	18	30	40	46	35
ТВ, сек/TT, s	17,6	16,1	15,1	15,4	-	15,8	16
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,98	2,23	2,89	2,38	3,26	3,38	2,85
FVIII, %	7,9	7,2	7,7	6,8	9,0	15,9	9,0
FV, %	4,0	5,1	5,6	6,0	6,9	6,4	5,7

Примечания: ПК — протромбин по Квику, ТВ — тромбиновое время.
Notes: TT — Thrombin time.

Диагностика НСД FV и FVIII в группе больных

Несмотря на геморрагические проявления у всех больных в детском возрасте, средний возраст установления диагноза составил 40 лет (табл. 2).

Лабораторная диагностика НСД FV и FVIII была основана на обнаружении изменений в параметрах коагулограммы: удлинение АЧТВ и снижение протромбина по Квику. Дальнейшее определение активности факторов свертывания внутреннего и внешнего путей позволило выявить снижение плазматической активности FVIII и FV (табл. 3).

Генетическое исследование по методу Сэнгера проведено всем 6 больным. У 3 из них (Б1, Б2, Б6) выявлена гомозиготная делеция с.1464_1468del (p.Gln488Hisfs*10) в экзоне 12 гена *LMAN1*. Одна больная (Б5) является компаундом: выявлены эта же мутация в гетерозиготной форме и вторая гетерозиготная нонсенс-мутация с. 904A>T (p.Lys302Ter) в экзоне 8. У сиблингов Б3 и Б4 идентифицирована полномасштабная делеция гена *MCFD2*.

Осложнения основного заболевания и проводимого лечения

Возможным следствием рецидивирующего геморрагического синдрома у больных НСД FV и FVIII является анемия, в связи с чем проанализированы параметры общего анализа крови. Разброс минимальных значений концентрации гемоглобина составил 36–83 г/л (среднее значение 57 г/л). Критическое

снижение концентрации гемоглобина у больных было обусловлено желудочно-кишечными кровотечениями (Б1, Б3), маточными кровотечениями (Б4, Б5), внутрибрюшным кровотечением вследствие разрыва кисты яичника (Б2), носовым кровотечением (Б2), кровотечением после экстракции зубов (Б6). Разброс максимальных значений концентрации гемоглобина составил 121–145 г/л (среднее значение 135 г/л) — в отсутствие трансфузий эритроцитной массы или проведения терапии препаратами железа. Среднее значение количества тромбоцитов в этой группе больных составило 220×10^9 /л, (от 155×10^9 до 253×10^9 /л). У некоторых больных эпизодически отмечались субнормальные значения тромбоцитов. Тенденций к тромбоцитозу ни у кого не отмечено.

Трансфузионный анамнез отягощен у 5 (Б1, Б2, Б3, Б4, Б6) больных. В анамнезе 5 женщин многократные трансфузии СЗП, эритроцитной массы и у одной больной — криопреципитата. Проведена оценка побочных трансфузионных реакций. Аллергические реакции на трансфузии компонентов крови отмечены у 3 больных: у двоих в виде крапивницы (Б2, Б3), у одной (Б4) констатированы серьезные реакции в виде озноба, болей в поясничной области. Возможным следствием трансфузий компонентов крови являются гемотрансмиссивные инфекции. В описываемой группе больных анти-НСВ антитела обнаружены у одной больной (Б4). Положительные результаты на ВИЧ-инфекцию, HbsAg не выявлены.

Эпидемиологический анамнез: течение новой коронавирусной инфекции и вакцинация у больных НСД FV и FVIII

Новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 3 больных (Б2, Б3, Б4), 2 из них двукратно (Б2, Б4). Госпитализаций в связи с тяжестью течения инфекционного заболевания не было. Сиблинги (Б3, Б4) имели схожую клиническую картину: подъемы температуры тела до 39 °С, кашель, аносмию, изменения вкусовых ощущений. Обе больные отмечают последствия COVID-19, связанные с нарушением слуха и зрения. Антикоагулянтную терапию ни одной из больных не назначали. Не болели COVID-19 две больные (Б1, Б6) и одна (Б5) данные о заболевании уточнить не может. Вакцинацию против COVID-19 провели 2 больным (Б5, Б6), осложнений не было. Профилактическую гемостатическую терапию перед вакцинацией не проводили. Отказались от вакцинации 4 больных (Б1, Б2, Б3, Б4), в том числе одна — по причине отягощенного аллергологического анамнеза (Б4 — отек Квинке).

Протромботические факторы у больных НСД FV и FVIII

Учитывая отсутствие тромбозов, обследования на маркеры тромбофилии назначали ограниченно. Проанализировали активность естественных антикоагулянтов: АТIII, протеина С, протеина S. Определение активности АТ III выполнено у всех больных: среднее значение составило 91,8% (минимальное значение 76%, максимальное 121%). Активность протеина С определена у 4 больных (Б1, Б2, Б4, Б5), среднее значение составило 107% (минимальное значение 88%, максимальное 153%). Активность протеина S определена только у больной Б5 и составила 100%.

Данные о генетических маркерах тромбофилии получены у 5 больных. Мутации в генах *F2* или *F5* не выявлены ни у одной из 5 больных. Одна больная (Б2) является носительницей гомозиготного полиморфизма *PAI-1* (-675 G/G) и гетерозиготного полиморфизма *MTR* (2756 A/G); две (Б3, Б4) — гетерозиготного полиморфизма *MTHFR* (1298 A/C). Обследование на маркеры антифосфолипидного синдром (АФС) проведено у 2 больных. У больной Б4 волчаночный антикоагулянт отрицательный, концентрация антител к кардиолипину составила иммуноглобулин (Ig) М — 6,2 Ед/мл, IgG — 8,5 Ед/мл, т.е. была в норме. У больной Б5 волчаночный антикоагулянт отрицательный, концентрация антител к кардиолипину составила IgM — 1,8 Ед/мл, IgG — 1,0 Ед/мл, к бета-2-гликопротеину IgM — 1,3 Ед/мл, IgG — 1,0 Ед/мл. Выполненный иммуноблот у этой больной продемонстрировал нормальные значения IgM и IgG к кардиолипину, бета-2 гликопротеину, фосфатидной кислоте, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфаидилинозитолу, фосфатидилсерину, аннексину V.

Обсуждение

НСД FV и FVIII — редкое заболевание, и, несмотря на большую популяционную численность населения Российской Федерации, группу исследования составили всего лишь 6 больных. В литературе имеются публикации, описывающие более многочисленные группы исследования в Иране, Индии, еврейской популяции, что обусловлено большей распространенностью этих заболеваний в связи с родственными браками [5–8]. Другой вероятной причиной небольшого количества больных в России является недостаточная диагностика. Как было представлено, средний возраст на момент установления диагноза составил 40 лет, хотя клинические проявления больные имели с детского возраста. Однако путь к верификации диагноза оказывался очень долгим. В анамнезе больных фигурировали разные диагнозы: гемофилия, болезнь Виллебранда, неуточненная коагулопатия.

В чем причина запоздалой диагностики? Во-первых, из-за отсутствия настороженности врачей в отношении данного редкого заболевания. Во-вторых, из-за ограниченных лабораторных возможностей. Алгоритм лабораторной диагностики достаточно прост. Изменения в скрининговой коагулограмме, а именно удлинение АЧТВ и снижение протромбина по Квику, являются поводом определения активности факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей. Далее при определении сочетанной сниженной активности FV и FVIII вероятным является диагноз НСД FV и FVIII. К сожалению, определение активности факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей не является повсеместно доступным в России.

Анализ течения заболевания показал, что больным не требовалась постоянная профилактическая заместительная терапия, как при гемофилии. В отличие от гемофилии, гемартрозы — это нехарактерное проявление НСД FV и FVIII. Профилактическая гемостатическая терапия на определенные сроки у этих больных необходима в случаях жизнеугрожающих кровотечений (желудочно-кишечное кровотечение, внутрибрюшное кровотечение, кровоизлияние в ЦНС и др.), при интенсивном посттравматическом геморрагическом синдроме, в акушерско-гинекологических ситуациях, при проведении оперативных вмешательств [12, 13]. Умеренный кожно-слизистый геморрагический синдром — наиболее частое проявление у этих больных, который лечится приемом ингибиторов фибринолиза в амбулаторных условиях и местными манипуляциями в полости носа или рта. На протяжении жизни характер и интенсивность геморрагического синдрома могут изменяться, а клинический фенотип заболевания у сиблингов может быть различным, что подтверждают и анамнез, и оценка кровоточивости по шкале ISTH-BAT (сиблинги Б1, Б2 и Б3, Б4).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза больных показало, что женщины с НСД FV и FVIII в большей степени подвержены тяжелому течению заболевания в связи с физиологическими особенностями и потенциальной возможностью реализации кровотечений: менструация, овуляция, роды. Сравнительные результаты клинического течения НСД FV и FVIII у женщин описали D. Spiliopoulos и R. A. Kadir [14], по данным которых меноррагии отмечены у 49%, овуляторные кровотечения — у 4%, кровотечения во время родов — у 32% больных.

Анемизация и железодефицитные состояния могут рассматриваться как осложнение основного заболевания вследствие регулярных кровопотерь. Уменьшение концентрации гемоглобина у этих больных обусловлено периодическими интенсивными кровотечениями, однако постоянной анемии ни у кого не отмечено, и терапия препаратами железа назначалась эпизодически лишь троим больным (Б4, Б5, Б6), в том числе одной из них в период, когда она употребляла вегетарианскую пищу.

Генетические исследования не являются рутинными в клинической практике. Вопрос внедрения этих исследований в клиническую практику является актуальным, поскольку они позволяют подтвердить диагноз, провести корреляционный анализ генотипа и фенотипа заболевания с целью прогнозирования его течения, выявлять возможные популяционные и географические закономерности, значимые при планировании семьи и деторождения [1, 2, 4, 15]. Генетический анализ 6 больных исследуемой группы показал, что наиболее часто встречающейся мутацией является делеция с.1464_1468del (p.Gln488Hisfs*10) в экзоне 12 гена *LMAN1* (выявлена у 3 больных в гомозиготной форме и у одной больной в гетерозиготной форме). Мутация представляет собой делецию 5 нуклеотидов, приводящую к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона. Это новая мутация, описана впервые. Полномасштабная делеция *MCFD2*, идентифицированная у 2 сиблингов, не описана в литературе, хотя в международной базе данных мутаций (Human Gene Mutation Database, HGMD) и в литературе есть данные о других крупных делециях [1]. Гетерозиготная нонсенс-мутация с. 904A>T (p.Lys302Ter) в гене *LMAN1*, выявленная у одной больной, обусловлена нуклеотидной заменой, приводящей к образованию стоп-кодона в экзоне 8. Эта мутация известная, описана в семье во Франции [16, 17].

Парадоксально, но при редких наследственных коагулопатиях, сопровождающихся кровоточивостью, описаны и тромботические осложнения. Наибольший интерес представляют случаи, когда развитие тромбоза не сопряжено с проведением гемостатической терапии. Генез этих тромботических событий мультифакторный, может быть связан с наличием дополнительных наследственных и приобретенных факторов

тромботического риска, а также со специфическими характеристиками дефицитного фактора свертывания крови. Описаны тромбозы при дефиците фибриногена (афибриногемии, гиподисфибриногемии), дефиците FXI, FVII [18]. A. J. Patel и соавт. [19] описали клиническое наблюдение, в котором мужчине 68 лет с НСД FV и FVIII и ишемической болезнью сердца в связи с критическим стенозом левой передней нисходящей коронарной артерии потребовалось проведение стентирования. Послеоперационным осложнением чрескожного коронарного вмешательства явились местное кровотечение в области бедренной артерии, острый тромбоз имплантированного стента и гиперволемиа.

Учитывая литературные данные, представляет интерес анализ имевшихся наследственных и приобретенных протромботических факторов в исследуемой в настоящей работе группе. Поводом к назначению исследований на тромбофилии были в ряде случаев гинекологические показания (необходимость назначения гормональных оральных контрацептивов с целью регуляции овариально-менструальной функции), исключение аутоиммунного характера изменений гемостаза или целенаправленное обследование с целью оценки тромботических рисков у больных НСД FV и FVIII перед проведением оперативных вмешательств. Имеющиеся данные позволили установить нормальную активность естественных антикоагулянтов (AT III, протеина С, протеина S), отсутствие генетических маркеров тромбофилии высокого риска (*F2 (20210)G>A*), *F5 (1691 G>A)*), АФС у обследованных больных. Тромботических событий в этой группе больных не было.

Известно, что инфекция COVID-19 ассоциируется с высоким риском развития венозных и/или артериальных тромбозов. Ряд исследований показал, что гипокоагуляция у больных наследственными коагулопатиями, возможно, является защитным механизмом, препятствующим возникновению тромботических осложнений [20, 21]. В данных исследованиях не были описаны больные НСД FV и FVIII, что было предпосылкой проанализировать течение и тяжесть COVID-19, а также переносимость вакцинации в группе больных НСД FV и FVIII. Опрос показал, что они перенесли коронавирусную инфекцию в легкой или среднетяжелой форме, клинические проявления не отличались от таковых в общей популяции, геморрагических или тромботических осложнений не было.

Таким образом, частота НСД FV и FVIII в российской популяции остается неустановленной, а диагностика является несвоевременной. К запоздалой диагностике приводят редкость заболевания и ограниченность данных о нем. Предположительно, некоторым больным НСД FV и FVIII ошибочно установлены диагнозы «болезнь Виллебранда» и «гемофилия».

Течение заболевания характеризуется кожно-слизистым геморрагическим синдромом, выраженным в большей или меньшей степени, постоперационными, акушерско-гинекологическими, жизнеугрожающими кровотечениями. Клинический фенотип заболе-

вания может меняться с возрастом и быть различным у сиблингов. Представленная клинико-лабораторная характеристика больных позволяет направить диагностический поиск на скорейшую верификацию НСД FV и FVIII у больных с геморрагическим синдромом.

Литература

1. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
2. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Наследственный сочетанный дефицит факторов свертывания крови V и VIII. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; 4: 4–10. DOI: 10.25555/THR.2023.4.1072.
3. Zheng C., Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 613–20. DOI: 10.1055/s-0033-1349223.
4. Yakovleva E. Combined factor V and factor VIII deficiency, diagnosis, and management. In: *Congenital Bleeding Disorders, Diagnosis and Management*. Cham. 2023; 231–48. DOI: 10.1007/978-3-031-43156-2.
5. Seligsohn U., Zivelin A., Zwang E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1982; 307(19): 1191–5. DOI: 10.1056/NEJM198211043071907.
6. Peyvandi F., Tuddenham E.G., Akhtari A.M., et al. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol*. 1998; 100(4): 773–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00620.x.
7. Mansouritorgabeh H., Rezaieyazdi Z., Pourfathollah A.A., et al. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia*. 2004; 10(3): 271–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00890.x.
8. Shetty S., Shelar T., Mirgal D., et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 575–81. DOI: 10.1111/hae.12368.
9. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125(13): 2052–61. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
10. Naderi M., Tabibian S., Alizadeh S., et al. Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders. *Acta Haematol*. 2015; 133(2): 148–54. DOI: 10.1159/000363598.
11. Rodeghiero F., Pabinger I., Ragni M., et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*. 2019; 3(4): e286. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000286.
12. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
13. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 593–628. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x
14. Spiliopoulos D., Kadir R.A. Congenital factor V and VIII deficiency in women: a systematic review of literature and report of two new cases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(3): 237–41. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000407.
15. Zhang B., Spreafico M., Zheng C., et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008; 111(12): 5592–600. DOI: 10.1182/blood-2007-10-113951.
16. Neerman-Arbez M., Johnson K.M., Morris M.A., et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood*. 1999; 93(7): 2253–60.

References

1. Spreafico M., Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1201–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01845.x.
2. Yakovleva E., Zozulya N. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Thrombos, gemostas i rheologiya*. 2023; 4: 4–10 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2023.4.1072.
3. Zheng C., Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 613–20. DOI: 10.1055/s-0033-1349223.
4. Yakovleva E. Combined factor V and factor VIII deficiency, diagnosis, and management. In: *Congenital Bleeding Disorders, Diagnosis and Management*. Cham. 2023; 231–48. DOI: 10.1007/978-3-031-43156-2.
5. Seligsohn U., Zivelin A., Zwang E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1982; 307(19): 1191–5. DOI: 10.1056/NEJM198211043071907.
6. Peyvandi F., Tuddenham E.G., Akhtari A.M., et al. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol*. 1998; 100(4): 773–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00620.x.
7. Mansouritorgabeh H., Rezaieyazdi Z., Pourfathollah A.A., et al. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia*. 2004; 10(3): 271–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00890.x.
8. Shetty S., Shelar T., Mirgal D., et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 575–81. DOI: 10.1111/hae.12368.
9. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125(13): 2052–61. DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
10. Naderi M., Tabibian S., Alizadeh S., et al. Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders. *Acta Haematol*. 2015; 133(2): 148–54. DOI: 10.1159/000363598.
11. Rodeghiero F., Pabinger I., Ragni M., et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*. 2019; 3(4): e286. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000286.
12. Mumford A.D., Ackroyd S., Alikhan R., et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167(3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058.
13. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 593–628. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x
14. Spiliopoulos D., Kadir R.A. Congenital factor V and VIII deficiency in women: a systematic review of literature and report of two new cases. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(3): 237–41. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000407.
15. Zhang B., Spreafico M., Zheng C., et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008; 111(12): 5592–600. DOI: 10.1182/blood-2007-10-113951.
16. Neerman-Arbez M., Johnson K.M., Morris M.A., et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood*. 1999; 93(7): 2253–60.

17. Nichols W.C., Terry V.H., Wheatley M.A., et al. ERGIC-53 gene structure and mutation analysis in 19 combined factors V and VIII deficiency families. *Blood*. 1999; 93(7): 2261–6.
18. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
19. Patel A.J., Liu H.H., Lager R.A., et al. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with combined deficiency of FV and FVIII due to novel compound heterozygous mutations in LMAN1. *Haemophilia*. 2013; 19(4): 607–10. DOI: 10.1111/hae.12128.
20. Яковлева Е.В., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г., Зозуля Н.И. COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(2): 219–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228.
21. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Сурин Вадим Леонидович, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Сац Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nsats@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-9381>

17. Nichols W.C., Terry V.H., Wheatley M.A., et al. ERGIC-53 gene structure and mutation analysis in 19 combined factors V and VIII deficiency families. *Blood*. 1999; 93(7): 2261–6.
18. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(6): 684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
19. Patel A.J., Liu H.H., Lager R.A., et al. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with combined deficiency of FV and FVIII due to novel compound heterozygous mutations in LMAN1. *Haemophilia*. 2013; 19(4): 607–10. DOI: 10.1111/hae.12128.
20. Yakovleva E.V., Vybornykh D.E., Gemdzian E.G., Zozulya N.I. COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders in Russia. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2023; 68(2): 219–28 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228.
21. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Vadim L. Surin, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Nataliya V. Sats, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nsats@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-9381>

Орел Елена Борисовна, руководитель группы патологии гемостаза централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Суренков Алексей Алексеевич, врач централизованной клиничко-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Elena B. Orel, Leader of the Hemostasis Pathology Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

Aleksei A. Surenkov, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Corresponding author**

Received 20 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024

ВЛИЯНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА БАЛАНС СИСТЕМЫ «ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – ADAMTS13» У БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Токмакова К.А.*, Шилкин Д.Н., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца (ВПС) у детей сопряжено с высокой частотой тромботических осложнений. Нарушение соотношения активности фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) и ADAMTS13 является одним из компонентов изменений системы гемостаза.

Цель — изучить изменения в системе «vWF — ADAMTS13» у больных ВПС обструктивного типа.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное когортное исследование включены 18 новорожденных с врожденным клапанным стенозом аорты и изолированной коарктацией аорты. У всех больных выполнено определение активности vWF и ADAMTS13, оценена динамика образования фибрина и генерации тромбина. Изучали связь гемодинамических параметров и числа Рейнольдса с лабораторными показателями системы свертывания крови до коррекции врожденного порока сердца.

Результаты. Активность vWF варьировала от 32,1 до 242,0%. Распределение активности ADAMTS13 варьировало от 0,83 до 1,56 МЕ/мл. Значения активности vWF коррелировали со средним объемом тромбоцитов, начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, а также его размером, временем достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) и скоростью распространения тромбина. Значения активности ADAMTS13 коррелировали с диаметром фиброзного кольца аортального клапана, диаметром дуги аорты и ее перешейка, числом Рейнольдса, а также задержкой роста фибринового сгустка. В рамках одновариантного регрессионного анализа прогностической ценностью в отношении активности ADAMTS13 обладал размер аортального клапана ($\beta = 0,540$, $p = 0,021$) и диаметр аорты в области перешейка ($\beta = 0,909$, $p = 0,001$). Число Рейнольдса позволяло предсказывать отношение vWF/ADAMTS13 ($\beta = -0,529$, $p = 0,024$). Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет удовлетворительно предсказывать V_i более 56 мкм/мин (AUC = 0,810 (95% доверительный интервал 0,605–1,014), $p = 0,003$, точка отсечения 6,44).

Заключение. Активность ADAMTS13 увеличивается по мере нарастания напряжения сдвига, а динамика образования фибрина зависит от активности vWF. В системе vWF/ADAMTS13 можно выделить два состояния, характеризующиеся увеличением активности ингибитора и его истощением с возрастанием активности vWF. Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами ВПС, что позволяет рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, ADAMTS13, тромбозы, врожденные пороки сердца.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Механизмы, предикторы, критерии диагностики, методы профилактики и лечения тромбозов у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца» (номер реестровой записи № 122041100127–5).

Для цитирования: Токмакова К.А., Шилкин Д.Н., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Купряшов А.А. Влияние гидродинамических факторов на баланс системы «фактор фон Виллебранда — ADAMTS13» у больных врожденными пороками сердца. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):356–366. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-356-366>

THE INFLUENCE OF HYDRODYNAMIC FACTORS ON THE BALANCE OF THE VON WILLEBRAND FACTOR – ADAMTS13 SYSTEM IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Tokmakova K.A.*, Shilkin D.N., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Kupryashov A.A.

Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Surgical treatment of congenital heart defects in children is associated with a high incidence of early thrombotic complications. Violation of the ratio of von Willebrand factor (vWF) and ADAMTS13 metalloproteinase activity is one of the components of changes in the hemostasis system.

Aim: to study changes in the vWF-ADAMTS13 system in patients with obstructive congenital heart defects.

Materials and methods. The prospective observational cohort study included 18 newborns with isolated obstructive CHD (congenital valvular aortic stenosis, isolated coarctation of the aorta). The activity of vWF and ADAMTS13 was determined in all patients, and the dynamics of fibrin formation and thrombin generation were evaluated. The relationship between hemodynamic parameters and the Reynolds number with laboratory parameters of the blood coagulation system before correction of congenital heart defects was studied.

Results. The activity of von Willebrand factor varied from 32.1 to 242.0 %. The distribution of ADAMTS13 activity ranged from 0.83 to 1.56 IU/ml. The values of von Willebrand factor activity correlated with the average platelet volume, the initial and steady-state growth rate of the fibrin clot, as well as its size, the time to reach the peak of thrombin (negative correlation) and the rate of thrombin propagation. ADAMTS13 activity values correlated with the aortic valve annulus diameter, aortic arch and isthmus diameter, Reynolds number, and fibrin clot growth retardation.

In a univariate regression analysis, aortic valve size ($\beta = 0.540$, $p = 0.021$) and aortic isthmus diameter ($\beta = 0.909$, $p = 0.001$) had predictive value for ADAMTS13 activity. The Reynolds number predicted vWF/ADAMTS13 ratio ($\beta = -0.529$, $p = 0.024$). Plt/vWF made it possible to predict Vi over $56 \mu\text{m}/\text{min}$ (AUC = 0.810 (95 % CI 0.605–1.014), $p = 0.003$, cut-off = 6.44).

Conclusion. ADAMTS13 activity increases with increasing shear stress, and the dynamics of fibrin formation depends on vWF activity. In the state of the vWF/ADAMTS13 system, two variants can be distinguished, characterized by an increase in inhibitor activity and its depletion with an increase in vWF activity. The Plt/vWF ratio makes it possible to predict the occurrence of prothrombotic states in patients with obstructive forms of CHD, which in turn, makes it possible to recommend monitoring this ratio in children who are in their first few months of life.

Keywords: von Willebrand factor, ADAMTS13, thrombosis, congenital heart disease

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

Financial disclosure. The study was as part of the applied research work «Mechanisms, predictors, diagnostic criteria, methods of prevention and treatment of thrombosis in children of the first year of life with congenital heart defects» (registry entry number No. 122041100127-5).

For citation: Tokmakova K.A., Shilkin D.N., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Kupryashov A.A. The influence of hydrodynamic factors on the balance of the von Willebrand factor – ADAMTS13 system in patients with congenital heart diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):356–366 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-356-366>

Введение

Начало этому исследованию было положено клиническим наблюдением новорожденного с синдромом гипоплазии левого желудочка, у которого через несколько дней после 1-го этапа операции Норвуда развился тромбоз восходящей аорты. Во время повторного оперативного вмешательства было отмечено, что место расположения тромба не было связано ни с местами канюляции аорты, ни с линией швов, т. е. фактически соответствовало феномену «тромбоза нативной аорты», описанному у больных с синдромом гипоплазии левого желудочка после подобного рода вмешательств в разные сроки после операции [1–3]. Все сообщения о данном феномене сходятся в том, что причины данного тромбоза неизвестны, и большинство авторов связывают его развитие с гемодинамическими факторами [4].

Особенностью синдрома гипоплазии левого желудочка является наличие многоуровневых обструкций в разных комбинациях, которые полностью или частично сохраняются после операции Норвуда: митральный и аортальный стеноз, коарктация аорты. Очевидно, что для подобных гемодинамических ситуаций характерны существенные изменения напряжения сдвига, приводящие к активации отдельных звеньев системы гемостаза, в частности, к дисбалансу в системе «фактор фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) — ADAMTS13» [5, 6]. Аналогичные гемодинамические условия характерны не только для синдрома гипоплазии левого желудочка, но для любых врожденных пороков сердца с выраженной обструкцией кровотока [7, 8].

Наша гипотеза состоит в том, что у детей с обструктивными вариантами врожденных пороков сердца происходит нарушение соотношения активностей vWF и ADAMTS13 как вследствие возрастания экзозитоза первого из телец Вейбеля — Паладе, так и потребления второго, происходящих на фоне увеличенного напряжения сдвига.

Цель настоящей работы: изучить изменения в системе «vWF — ADAMTS13» у больных врожденными пороками сердца обструктивного типа.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное когортное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у законных представителей всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование были включены больные первого года жизни с обструктивными врожденными пороками сердца (врожденный клапанный стеноз аорты, изолированная коарктация аорты). Критерием исключения являлись комбинированные формы врожденных пороков сердца. Изучали связь

гемодинамических параметров и числа Рейнольдса с лабораторными показателями системы свертывания крови до коррекции врожденного порока сердца.

Характеристика больных

В исследование включено 18 больных. Основные характеристики больных и результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. В структуре врожденных пороков сердца преобладала изолированная коарктация аорты — 83,4%, в меньшем количестве — врожденный стеноз аортального клапана. Медиана градиента давления на уровне обструкции составила 60 мм рт. ст. Все лабораторные и инструментальные исследования выполняли на дооперационном этапе, на момент поступления больного в стационар.

Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «iE33» (Philips) по стандартному протоколу. Изучение структур сердца осуществляли из супрастернального доступа по длинной оси и парастернального доступа по длинной и короткой оси с использованием секторальных датчиков с частотой S8–3 и S5 МГц, оценивая диаметр корня аорты и фиброзного кольца аортального клапана, размер аорты в зоне коарктации и проводя цветное доплеровское картирование с определением турбулентного характера потока в месте обструкции.

Лабораторные методы

Гематологическое исследование проводилось на анализаторе «CELL-DYN Ruby» (Abbott, США), исследование системы гемостаза — на анализаторе «ACL TOP 750» (Werfen, Испания). Измерение активности ADAMTS13 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TECHNOZYM ADAMTS13 Activity» (Technoclone, Австрия). Активность vWF оценивали методом иммунотурбидиметрии с использованием набора реагентов для определения активности vWF в плазме крови «HemosIL von Willebrand Factor Activity» (Werfen, Испания). Также анализировали отношения активностей vWF и ADAMTS13 и количества тромбоцитов к активности vWF.

Оценку динамики образования фибрина и генерации тромбина проводили с использованием анализаторов «Регистратор тромбодинамики Т2» и «Регистратор тромбодинамики Т2-Т» («Гемакор», Россия) соответственно в вариантах «Тромбодинамика» и «Тромбодинамика 4D» (в лишенной тромбоцитов плазме (PLS) и обогащенной тромбоцитами плазме (ADP)). Регистрировали задержку роста фибринового сгустка (Tlag, мин.), начальную скорость роста сгустка (Vi, мкм/мин), стационарную скорость роста сгустка (Vst, мкм/мин), размер сгустка через 30 мин (CS, мкм)

Таблица 1. Характеристика больных и результаты лабораторных исследований
Table 1. Characteristics of patients and laboratory test results.

Параметр / Variable		Me [Q1; Q3] или/ог n (%)	
Пол, м/ж / Gender, m/f		10 (55,6%) / 8 (44,4%)	
Возраст, дни / Age, days		15,0 [1,5; 49,0]	
Масса тела, кг / Weight, kg		4,0 [3,0; 5,4]	
Рост, см / Height, cm		55,5 [51,8; 58,0]	
Врожденный порок сердца Congenital heart disease	Аортальный стеноз / Aortic stenosis	3 (16,6%)	
	Коарктация аорты / Coarctation of the aorta	15 (83,4%)	
Параметры эхокардиографии Echocardiography results	Градиент давления на уровне обструкции, мм рт. ст. Pressure gradient at the level of obstruction, mm Hg	60 [30,0; 110,0]	
	Скорость кровотока на уровне обструкции, м/сек Blood flow velocity at the level of obstruction, m/s	4,0 [1,6; 5,2]	
	ФК АК, мм / Aortic valve, mm	7,5 [6,7; 9,4]	
	Перешеек аорты, мм Isthmus aorta, mm	2,7 [2,5; 2,9]	
	Дуга Ао, мм / Aortic arch, mm	9 [7,83; 10,75]	
	Нисходящая Ао, мм Descending aorta, mm	9,4 [8,3; 11,6]	
Число Рейнольдса / Reynolds number		2620,5 [1581,5; 3987,5]	
Лабораторные показатели Laboratory test results	АЧТВ, сек. / APTT, s	40,5 [36,1; 45,2]	
	МНО / INR	1,3 [1,2; 1,4]	
	Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,6 [3,1; 4,4]	
	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelet count, ×10 ⁹ /l	333,5 [215,0; 382,0]	
	MPV, фл. (fl)	10,3 [9,3; 11,3]	
	Гематокрит / Hematocrit, %	39,0 [29,8; 48,3]	
	vWF:Ac, %	89,4 [69,3; 128,7]	
	ADAMTS13:Ac, ME/мл (U/ml)	1,1 [0,9; 1,2]	
	vWF/ADAMTS13	102,2 [59,9; 125,0]	
	Тромбоциты / vWF Platelet count / vWF	3,07 [1,75; 5,93]	
	Тромбодинамика / Thrombodynamics		
	Tlag, мин (min)	1,0 [0,9; 1,2]	
	Vi, мкм/мин (µm/min)	65,8 [61,6; 72,5]	
	Vst, мкм/мин (µm/min)	42,0 [33,9; 54,6]	
	CS, мкм (µm)	1382 [1100; 1549]	
	D, усл. ед. (U)	28081 [20780; 29988]	
	Тромбодинамика 4D (PLS) / Thrombodynamics-4D (PLS)		
	Lag_ATG_PLS, мин. (min)	0,2 [0,1; 0,2]	
	EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	625,7 [451,4; 1475,5]	
	Сmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	130,0 [95,8; 174,5]	
	Tmax_ATG_PLS, мин (min)	1,6 [1,1; 2,1]	
	Ast_PLS, ед. акт./мин (U/min)	57,5 [21,6; 97,5]	
	Vt_PLS, мкм/мин (µm/min)	90,0 [57,2; 200,0]	
	Тромбодинамика 4D (ADP) / Thrombodynamics-4D (ADP)		
	Lag_ATG_ADAP, мин (min)	0,2 [0,2; 0,3]	
	EPT_ATG_ADAP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	476,4 [335,0; 878,8]	
	Сmax_ATG_ADAP, ед. акт./л (U/l)	87,0 [64,0; 130,0]	
	Tmax_ATG_ADAP, мин (min)	1,6 [1,1; 1,9]	
	Ast_ADAP, ед. акт./мин (U/min)	80,0 [60,0; 220,0]	
	Vt_ADAP, мкм/мин (µm/min)	60,0 [45,0; 100,0]	

и плотность сгустка на активаторе (D , усл. ед.). Также оценивали лаг период активаторной генерации тромбина (Lag_ATG , мин), активаторный тромбиновый потенциал (EPT_ATG , ед. акт./мин/л); пик активаторной генерации тромбина ($Сmax_ATG$, ед. акт./л), время до достижения пика тромбина ($Tmax_ATG$, мин), стационарную амплитуду пика тромбина (Ast , ед. акт./мин) и скорость распространения тромбина (Vt , мкм/мин).

Расчет числа Рейнольдса

Число Рейнольдса рассчитывали по формуле

$$R_e = \frac{D \times v \times \rho}{\eta}$$

где R_e — число Рейнольдса, D — функциональный диаметр сосуда (м), ρ — плотность крови ($кг/м^3$); v — скорость потока (м/с); η — динамическая вязкость крови (Па·с).

$$\rho = \rho_{\text{плазмы}}^\circ \times (1 - \Gamma) + \rho_{\text{ФЭ}}^\circ \times \Gamma, \quad [9]$$

где $\rho_{\text{плазмы}}^\circ$ — плотности плазмы, равная 1030 кг/м^3 , $\rho_{\text{ФЭ}}^\circ$ — плотности форменных элементов крови, равная 1100 кг/м^3 [10], Γ — гематокрит.

$$\eta = \eta_{\text{плазмы}} \times (1 + 3 \times \Gamma + 5 \times \Gamma^2), \quad [11]$$

где $\eta_{\text{плазмы}}$ — динамическая вязкость плазмы, принятая $1,5 \times 10^{-3} \text{ Па·с}$.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS 26.0. Оценку на нормальность проводили при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные —

абсолютного количества наблюдений и доли. Для оценки связи двух признаков использовали анализ ранговой корреляции Спирмена. Оценку прогностической ценности независимых переменных изначально проводили в рамках логистической регрессии, а в дальнейшем для переменных, показавших свое предсказательное значение, для определения пороговых значений предикторов проводили ROC-анализ. Для сравнения количественных показателей двух выборок использовали критерий Манна — Уитни. Статистические различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение значений активности vWF представлено на рисунке 1 А. Значения варьировали от 32,1 до 242,0%. Распределение было относительно некомпактным (коэффициент эксцентриситета 1,442), умеренно асимметрично влево (коэффициент асимметрии 1,147). Распределение активности ADAMTS13 варьировало от 0,83 до 1,56 МЕ/мл (рис. 1 Б), данное распределение было достаточно компактным (коэффициент эксцентриситета 0,227) и симметричным (коэффициент асимметрии 0,599). При анализе гистограммы распределения отношения активностей vWF/ADAMTS13 отмечались два пика, разделением которых являлась величина соотношения, равная 80 (рис. 1 В). В дальнейшем по группам с vWF/ADAMTS13 более 80 (10 человек) и vWF/ADAMTS13 менее 80 (8 человек) проведен дополнительный анализ. Распределение количества тромбоцитов/vWF варьировало от 0,69 до 13,29 (рис. 1 Г), данное распределение было некомпактным (коэффициент эксцентриситета 1,427) и заметно смещенным влево (коэффициент асимметрии 1,419).

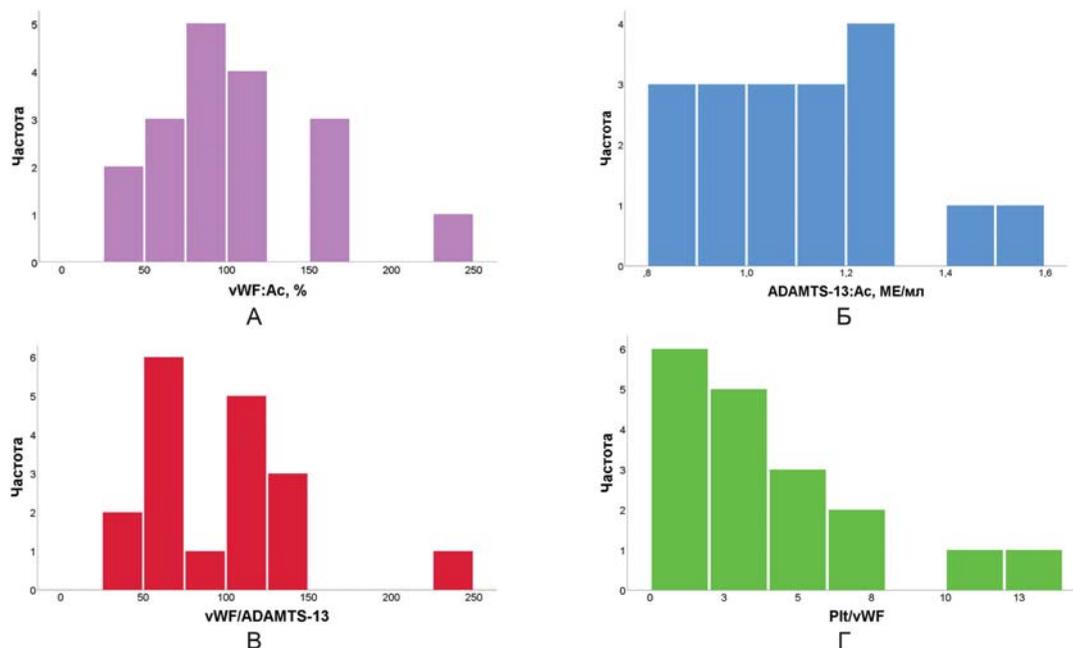


Рисунок 1. Распределение vWF:Ac (А), ADAMTS13:Ac (Б), vWF/ADAMTS13 (С) и количество тромбоцитов/vWF (Д). Распределение vWF/ADAMTS13 характеризуется наличием двух пиков

Figure 1. Distribution of vWF:Ac (A), ADAMTS13:Ac (B), vWF/ADAMTS13 (C) and Plt/vWF (D). The distribution of vWF/ADAMTS13 is characterized by the presence of two peaks

При проведении тромбодинамики у 10 (55,6%) больных отмечены спонтанные сгустки.

Значения активности vWF коррелировали со средним объемом тромбоцитов, начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, а также его размером, временем достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) и скоростью распространения тромбина (табл. 2).

Значения активности ADAMTS13 коррелировали с диаметром фиброзного кольца аортального клапана, диаметром дуги аорты и ее перешейка, числом Рейнольдса, а также задержкой роста фибринового сгустка (табл. 2).

Отношение vWF/ADAMTS13 также коррелировало с начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, скоростью распространения тромбина, временем до достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) (табл. 2). Также обращала на себя внимание тенденция к наличию отрицательной корреляционной связи vWF/ADAMTS13 с числом Рейнольдса.

Отрицательная связь была установлена между числом Рейнольдса и начальной ($\rho = -0,5654$; $p = 0,018$), а также стационарной скоростями роста сгустка вблизи активатора ($\rho = -0,520$; $p = 0,033$). Средний объем тромбоцита положительно коррелировал с начальной скоростью роста ($\rho = 0,569$; $p = 0,027$) и размером фибринового сгустка ($\rho = 0,561$; $p = 0,030$). Диаметр аорты на уровне обструкции положительно коррелировал с активаторным тромбиновым потенциалом ($\rho = 0,469$; $p = 0,028$); пиком тромбина ($\rho = 0,636$; $p = 0,048$).

Не установлено прогностической ценности ни для одного из морфометрических эхокардиографических параметров в отношении как активности vWF, так и величины отношения vWF/ADAMTS13.

В рамках одновариантного регрессионного анализа прогностической ценностью в отношении активности ADAMTS13 обладал размер аортального клапана ($\beta = 0,540$, $p = 0,021$) и диаметр аорты в области перешейка ($\beta = 0,909$, $p = 0,001$).

Число Рейнольдса позволяло предсказывать отношение vWF/ADAMTS13 ($\beta = -0,529$, $p = 0,024$).

Для больных с vWF/ADAMTS13 более 80, для которых была характерна большая активность vWF и тенденция к меньшему значению активности ADAMTS13, были характерны меньший диаметр фиброзного кольца аорты, меньшее число Рейнольдса, большая скорость образования фибринового сгустка и его размера на фоне большей скорости распространения тромбина и достижения пика тромбина, а также больший средний объем тромбоцитов (табл. 3).

Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволило удовлетворительно предсказывать V_i более 56 мкм/мин (верхнего порога референсного интервала) (AUC = 0,810 (95% доверительный интервал 0,605–1,014), $p = 0,003$, точка отсечения = 6,44).

Обсуждение

Настоящее исследование, во-первых, показало, что наиболее чувствительной к гемодинамическим факторам является активность ADAMTS13, которая увеличивается по мере увеличения напряжения сдвига. Во-вторых, установлено, что динамика образования фибрина зависит от активности vWF; ее увеличение в лишенной тромбоцитов плазме, прежде всего, происходит на фоне увеличения стационарной амплитуды пика тромбина, а в обогащенной тромбоцитами плазме — скорости его распространения, что свидетельствует, по-видимому, о недостаточности и повышенном потреблении антикоагулянтов. В-третьих, в состоянии оси «vWF — ADAMTS13» можно выделить два варианта или два этапа дисбаланса данной системы: первый характеризуется увеличением активности ингибитора, второй — его истощением с возрастанием активности vWF, увеличением активации тромбоцитов, возрастанием скорости распространения волны тромбина и увеличением скорости образования фибрина.

Высокое напряжение сдвига, вызванное турбулентным кровотоком при обструктивных врожденных пороках сердца, с одной стороны, может приводить к увеличению экзоцитоза vWF из эндотелиоцитов, с другой, к его конформационным изменениям, что ведет к росту его плазменной активности, с третьей — к увеличению его секреции из тромбоцитов (рис. 2) [12]. На начальном этапе рост активации vWF сопровождается ростом активности ADAMTS13 в ходе взаимодействия с концевым доменом линейной конформационной формы vWF [13]. Активность ADAMTS13 при этом значительно увеличивается, что реализуется в высокой скорости протеолиза vWF, снижая его способность взаимодействовать с тромбоцитами [14, 15]. По мере истощения ингибитора, отражающегося в увеличении отношения vWF/ADAMTS13, происходит плохо контролируемое увеличение активности vWF с возрастающей активацией тромбоцитов, повышением скорости их адгезии и последующей их фибриноген-зависимой агрегацией.

Активация тромбоцитов и секреция содержимого α -гранул сопряжены с инициацией процесса тромбообразования [16]. Кроме того, увеличение плазменной концентрации vWF способствует стабилизации фактора свертывания VIII, что может обуславливать усиление генерации тромбина [17]. Рост активности тромбина вызывает увеличение активности плазмينا, что также способствует протеолизу ADAMTS13 [18]. Необходимо учитывать аутогепаринизацию плазмы больного на фоне эндотелиального повреждения, утраты компонентов гликокаликса и их появление в виде растворимых форм [19].

Условия *in vivo* отличаются от экспериментальной модели более сложными клеточно-молекулярными механизмами тромбообразования. В первую оче-

Таблица 2. Корреляции между активностью системы «vWF – ADAMTS13» и морфометрическими/гемодинамическими характеристиками врожденных пороков сердца (ВПС), динамикой образования фибрина и генерации тромбина
Table 2. Correlations between vWF-ADAMTS13 system activity and morphometric / hemodynamic characteristics of CHD, dynamics of fibrin formation and thrombin generation

Переменная / Variable	vWF:Ac, %	ADAMTS13:Ac, МЕ/мл (U/ml)	vWF/ADAMTS13	Число тромбоцитов / vWF Platelets / vWF
Морфометрические / гемодинамические характеристики ВПС Morphometric / hemodynamic characteristics of CHD				
ФК АК, мм Aortic valve, mm	$\rho = 0,133$ $p = 0,732$	$\rho = 0,803$ $p = 0,009$	$\rho = -0,483$ $p = 0,187$	$\rho = 0,617$ $p = 0,077$
Перешеек Ao, мм Isthmus aorta, mm	$\rho = -0,188$ $p = 0,603$	$\rho = 0,717$ $p = 0,020$	$\rho = 0,418$ $p = 0,229$	$\rho = 0,278$ $p = 0,263$
Дуга Ao, мм Aortic arch, mm	$\rho = 0,143$ $p = 0,714$	$\rho = 0,844$ $p = 0,004$	$\rho = -0,143$ $p = 0,714$	$\rho = 0,564$ $p = 0,09$
Число Рейнольдса Reynolds number	$\rho = -0,269$ $p = 0,280$	$\rho = 0,513$ $p = 0,029$	$\rho = -0,439$ $p = 0,069$	$\rho = 0,511$ $p = 0,03$
MPV, фл. (fl)	$\rho = 0,541$ $p = 0,031$	$\rho = -0,244$ $p = 0,362$	$\rho = 0,460$ $p = 0,073$	$\rho = -0,702$ $p = 0,002$
Тромбодинамика / Thrombodynamics				
Тлаг, мин (min)	$\rho = -0,02$ $p = 0,939$	$\rho = 0,666$ $p = 0,003$	$\rho = -0,155$ $p = 0,553$	$\rho = 0,348$ $p = 0,172$
Vi, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,578$ $p = 0,015$	$\rho = -0,326$ $p = 0,201$	$\rho = 0,515$ $p = 0,035$	$\rho = -0,777$ $p < 0,0001$
Vst, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,721$ $p = 0,001$	$\rho = -0,277$ $p = 0,282$	$\rho = 0,632$ $p = 0,006$	$\rho = -0,647$ $p = 0,005$
CS, мкм (µm)	$\rho = 0,487$ $p = 0,047$	$\rho = -0,235$ $p = 0,364$	$\rho = 0,380$ $p = 0,132$	$\rho = -0,59$ $p = 0,013$
D, усл. ед. (U)	$\rho = 0,409$ $p = 0,103$	$\rho = 0,093$ $p = 0,722$	$\rho = 0,471$ $p = 0,057$	$\rho = -0,407$ $p = 0,105$
Тромбодинамика 4D (PLS) / Thrombodynamics-4D (PLS)				
Lag_ATG_PLS, мин. (min)	$\rho = 0,041$ $p = 0,876$	$\rho = 0,291$ $p = 0,257$	$\rho = -0,064$ $p = 0,807$	$\rho = -0,106$ $p = 0,685$
EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	$\rho = -0,250$ $p = 0,333$	$\rho = 0,270$ $p = 0,295$	$\rho = -0,424$ $p = 0,090$	$\rho = 0,475$ $p = 0,054$
Cmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	$\rho = -0,189$ $p = 0,468$	$\rho = 0,273$ $p = 0,288$	$\rho = -0,350$ $p = 0,168$	$\rho = 0,632$ $p = 0,006$
Tmax_ATG_PLS, мин. (min)	$\rho = -0,507$ $p = 0,038$	$\rho = 0,282$ $p = 0,273$	$\rho = -0,652$ $p = 0,005$	$\rho = 0,431$ $p = 0,084$
Ast_PLS, ед. акт./мин. (U/min)	$\rho = 0,427$ $p = 0,099$	$\rho = 0,221$ $p = 0,411$	$\rho = 0,313$ $p = 0,237$	$\rho = -0,262$ $p = 0,327$
Vt_PLS, мкм/мин. (µm/min)	$\rho = 0,137$ $p = 0,613$	$\rho = 0,038$ $p = 0,888$	$\rho = 0,167$ $p = 0,538$	$\rho = -0,318$ $p = 0,229$
Тромбодинамика 4D (ADP) / Thrombodynamics-4D (ADP)				
Lag_ATG_ADP, мин (min)	$\rho = 0,141$ $p = 0,590$	$\rho = 0,196$ $p = 0,451$	$\rho = 0,083$ $p = 0,751$	$\rho = -0,298$ $p = 0,245$
EPT_ATG_ADP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	$\rho = 0,096$ $p = 0,715$	$\rho = -0,304$ $p = 0,235$	$\rho = 0,000$ $p = 1,000$	$\rho = 0,032$ $p = 0,903$
Cmax_ATG_ADP, ед. акт./л (U/l)	$\rho = 0,074$ $p = 0,779$	$\rho = -0,349$ $p = 0,169$	$\rho = 0,029$ $p = 0,911$	$\rho = 0,010$ $p = 0,970$
Tmax_ATG_ADP, мин (min)	$\rho = 0,223$ $p = 0,389$	$\rho = 0,156$ $p = 0,551$	$\rho = 0,06$ $p = 0,819$	$\rho = -0,415$ $p = 0,097$
Ast_ADP, ед. акт./мин (U/min)	$\rho = -0,066$ $p = 0,815$	$\rho = 0,324$ $p = 0,240$	$\rho = -0,079$ $p = 0,781$	$\rho = 0,159$ $p = 0,571$
Vt_ADP, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,502$ $p = 0,057$	$\rho = -0,172$ $p = 0,540$	$\rho = 0,608$ $p = 0,016$	$\rho = -0,441$ $p = 0,100$

Таблица 3. Сравнение морфологических и коагуляционных параметров у больных с vWF/ADAMTS13 более и менее 80
Table 3. Comparison of morphological and coagulation parameters in patients with vWF/ADAMTS13 more and less than 80

Переменная / Variable	vWF/ADAMTS13 менее 80 vWF/ADAMTS13 less than 80 n = 8	vWF/ADAMTS13 более 80 vWF/ADAMTS13 more than 80 n = 10	p
ФК АК, мм Aortic valve, mm	8,8 [7,4; 11,0]	6,7 [4,9; 8,1]	0,05
Дуга аорты, мм Aortic arch, mm	6,9 [5,4; 8,9]	8,5 [7,3; 11,8]	0,289
Перешеек аорты, мм Isthmus aorta, mm	2,9 [2,5; 3,8]	2,7 [2,5; 2,8]	0,222
Число Рейнольдса Reynolds number	3679 [2815; 4372]	1813 [1178; 2970]	0,041
Число тромбоцитов, ×10⁹/л Platelets, ×10 ⁹ /l	353 [331; 551]	256 [167; 344]	0,068
MPV, фл. (fl)	9,2 [8,8; 10,4]	10,5 [10,2; 11,5]	0,05
vWF:Ac, %	67,1 [48,1; 81,9]	117,1 [99,0; 171,9]	0,001
ADAMTS13:Ac, ME/мл (U/ml)	1,2 [1,1; 1,3]	1,01 [0,88; 1,21]	0,101
vWF/ADAMTS13	59,0 [44,1; 67,1]	119,4 [109,1; 135,5]	0,001
Количество тромбоцитов / vWF Platelets / vWF	6,45 [3,98; 10,19]	1,99 [1,06; 2,86]	0,003
Тlag, мин (min)	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	0,020
Vi, мкм/мин (µm/min)	62,2 [36,1; 65,7]	72,1 [65,9; 78,5]	0,007
Vst, мкм/мин (µm/min)	33,9 [18,2; 40,6]	53,2 [46,7; 63,9]	0,002
CS, мкм (µm)	1150,0 [970,0; 1362,0]	1500,0 [1345,0; 1548,5]	0,05
D, усл. ед. (U)	25608,0 [20612,8; 28804,3]	28437,6 [20641,5; 31285,5]	0,386
Lag_ATG_PLS, мин (min)	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,873
EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	633,7 [524,5; 1509,5]	601,3 [18,2; 40,6]	0,336
Cmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	132,5 [115,8; 195,5]	99,0 [73,1; 174,5]	0,290
Tmax_ATG_PLS, мин (min)	1,9 [1,6; 2,1]	1,6 [0,9; 1,6]	0,05
Ast_PLS, ед. акт./мин (U/min)	62,2 [23,3; 88,8]	57,5 [16,6; 122,5]	0,793
Vt_PLS, мкм/мин (µm/min)	50,0 [22,9; 85,2]	111,5 [57,5; 170,0]	0,05
Lag_ATG_ADP, мин (min)	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,2; 0,4]	0,743
EPT_ATG_ADP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	437,2 [274,2; 1022,0]	568,0 [397,2; 878,8]	0,743
Cmax_ATG_ADP, ед. акт./л (U/l)	69,6 [59,5; 135,3]	89,9 [66,9; 126,3]	0,888
Tmax_ATG_ADP, мин (min)	1,35 [1,10; 2,10]	1,6 [1,6; 1,6]	0,606
Ast_ADP, ед. акт./мин (U/min)	100,0 [75,4; 240,0]	80,0 [25,0; 220,0]	0,463
Vt_ADP, мкм/мин (µm/min)	47,5 [14,4; 67,5]	100,0 [60,0; 160,0]	0,021

редь, характер кровотока, определяемый на уровне обструкции, не всегда отражает геометрию потока вблизи сосудистой поверхности. Применение векторного картирования потока (vector flow mapping) продемонстрировало высокое напряжение сдвига в пристеночной области в условиях отсутствия градиентов давления и низкоскоростного кровотока у больных с унивентрикулярной гемодинамикой [20]. Во-вторых, оценка состояния плазменного гемостаза не всегда отражает пристеночный баланс анти- и прокоагулянтов. При низкоскоростном характере кровотока возможна инструментальная и лабораторная недооценка состояния системы гемостаза вблизи эндотелия [21, 22]. Наиболее приближенным количественным критерием в данном случае является число Рейнольдса [23].

Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами врожденных пороков сердца, что дает возможность рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни. У больных со значением этого отношения менее 6,44 в качестве мер тромбопрофилактики может обсуждаться применение дезагрегантов.

Данное исследование, по сути, является пилотным, проведенным на ограниченном количестве наблюдений. Однако оно позволяет обратить внимание на некоторые серьезные связи между гидродинамическими нарушениями и состоянием системы «vWF — ADAMTS13». Очевидно, что требуется увеличение

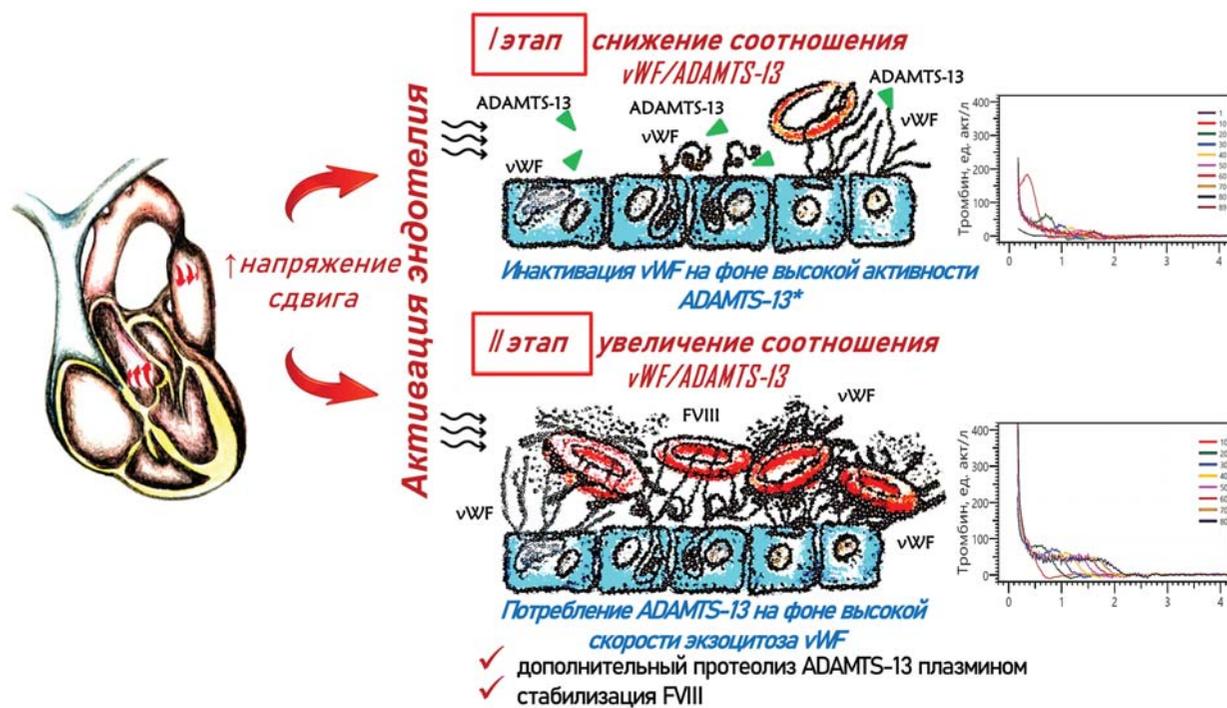


Рисунок 2. Механизмы развития дисбаланса в системе «vWF — ADAMTS13» у больных с обструктивными врожденными пороками сердца. На первом этапе высокая секреция vWF контролируется увеличением активности ADAMTS13 в процессе ее взаимодействия с концевым доменом линейной конформационной формы vWF. По мере истощения ингибитора, характерного для второго этапа и проявляющегося увеличением отношения vWF/ADAMTS13, происходит адгезия и активация тромбоцитов с секрецией дополнительных количеств vWF и генерацией тромбина. Увеличение плазменной концентрации vWF способствует стабилизации фактора свертывания VIII (FVIII), что вызывает дополнительное образование тромбина. Рост активности тромбина вызывает увеличение активности плазмينا, что, в свою очередь, способствует протеолизу ADAMTS13. Тест генерации тромбина на первом этапе демонстрирует низкую скорость распространения пика тромбина, на втором — ее увеличение

Figure 2. Mechanisms of imbalance development in the vWF — ADAMTS13 system in patients with obstructive congenital heart defects. At the first phase, high secretion of vWF is controlled by an increase in ADAMTS13 activity during its interaction with the terminal domain of the linear conformational form of vWF. As the inhibitor is consumed, characteristic of the second phase and manifested by an increase in the vWF/ADAMTS13 ratio, platelet adhesion and activation with the secretion of additional amounts of vWF and thrombin generation occur. An increase in the plasma concentration of vWF promotes stabilization of FVIII, which causes additional thrombin generation. Increased thrombin activity results in increased plasmin activity, which causes proteolysis of ADAMTS13. The thrombin generation test at the first stage demonstrates a low thrombin propagation velocity, and at the second stage, an increase

объема и мощности данного исследования, а также отдельно изучение вопроса целесообразности тромбопрофилактики в данной когорте.

Таким образом, наибольшую чувствительность к гемодинамическим факторам продемонстрировала активность ADAMTS13, которая увеличивалась по мере нарастания напряжения сдвига, а динамика образования фибрина зависела от активности vWF. Исследование показало, что в системе

«vWF — ADAMTS13» можно выделить два состояния, характеризующиеся увеличением активности ингибитора и его истощением с возрастанием активности vWF. Отношение «количество тромбоцитов/vWF» позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами врожденных пороков сердца, что позволяет рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни.

Литература

1. Rajab T.K., Mitchell M.B. Native aortic root thrombosis after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg. 2021; 112(1): 147–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.038.
2. Watkins K.J., Zampi J.D., Lowery R., et al. Native aortic root thrombosis in single-ventricle patients with native-to-neoaortic anastomoses. Pediatr. Cardiol. 2022; 43(6): 1247–50. DOI: 10.1007/s00246-022-02845-9.
3. Cantinotti M., Marchese P., Assanta N., et al. Native aortic root thrombosis in hypoplastic left heart syndrome: an unusual presentation (soon after atrial septal stenting) of a relatively unusual complication—experience and literature review with an outlook to diagnosis and management. J Clin Med. 2023; 12(16): 5357. DOI: 10.3390/jcm12165357.
4. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R., et al. von Willebrand factor/ADAMTS13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. J Thromb Haemost. 2019; 17(3): 429–40. DOI: 10.1111/jth.14374.

References

1. Rajab T.K., Mitchell M.B. Native aortic root thrombosis after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg. 2021; 112(1): 147–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.038.
2. Watkins K.J., Zampi J.D., Lowery R., et al. Native aortic root thrombosis in single-ventricle patients with native-to-neoaortic anastomoses. Pediatr. Cardiol. 2022; 43(6): 1247–50. DOI: 10.1007/s00246-022-02845-9.
3. Cantinotti M., Marchese P., Assanta N., et al. Native aortic root thrombosis in hypoplastic left heart syndrome: an unusual presentation (soon after atrial septal stenting) of a relatively unusual complication—experience and literature review with an outlook to diagnosis and management. J Clin Med. 2023;12(16):5357. DOI: 10.3390/jcm12165357.
4. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R., et al. von Willebrand factor/ADAMTS13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. J Thromb Haemost. 2019; 17(3): 429–40. DOI: 10.1111/jth.14374.

5. Hunt R., Hoffman C.M., Emani S., et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(12): 2306–16. DOI: 10.1111/jth.13860.
6. Katneni U.K., Holcomb D.D., Hernandez N.E., et al. In silico features of ADAMTS13 contributing to plasmatic ADAMTS13 levels in neonates with congenital heart disease. *Thromb. Res.* 2020; 193: 66–76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.042.
7. Крылова А.С., Свободов А.А., Туманян М.Р. и др. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения коарктации аорты у новорожденных с низкой массой тела. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 66(2): 157–65. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-157-165.
8. Ванеева А.М., Барышникова И.Ю., Шаталов К.В. и др. Оценка функции миокарда желудочков у детей в отдаленном периоде после операции Росса по данным speckle tracking трекинг эхокардиографии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 66(3): 360–8. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-360-368.
9. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови. *Российский журнал биомеханики.* 2013; 17(4): 22–36.
10. Георгиевский Д.В. Об эффективном пределе текучести в определяющих соотношениях крови in vivo. *Вестник Моск. университета. Математика. Механика.* 2006; 5: 51–4.
11. Медведев А.Е. Уравнение состояния крови при течении в мелких сосудах. *Известия Алтайского государственного университета.* 2012; 73(1): 92–4.
12. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J. Mol. Biol.* 2023; 435(1): 167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
13. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Функционирование оси ADAMTS13/vWF и ее клиническое значение. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023; 17(1): 127–37. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.
14. Naß J., Terplane J., Gerke V. Weibel-Palade bodies: unique secretory organelles of endothelial cells that control blood vessel homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 813995. DOI: 10.3389/fcell.2021.813995.
15. Gao X., Zhang T., Huang X., et al. Impact of rise and fall phases of shear on platelet activation and aggregation using microfluidics. *J Thromb Thrombolysis.* 2024; 57(4): 576–86. DOI: 10.1007/s11239-024-02968-1.
16. Natorska J., Bykowska K., Hlawaty M., et al. Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011; 97: 2023–8.
17. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(11): 1307–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.
18. Clark C.C., Mebius M.M., de Maat S., et al. Truncation of ADAMTS13 by Plasmin Enhances Its Activity in Plasma. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3): 471–9. DOI: 10.1055/s-0038-1627460.
19. DeYoung V., Singh K., Kretz C.A. Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(12): 2722–32. DOI: 10.1111/jth.15873.
20. Барышникова И.Ю., Юрпольская Л.А., Голухова Е.З. Векторное картирование кровотока в дуге аорты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 64(6): 688–92. DOI: 10.24022/0236-2791.
21. Lelas A., Greinix H.T., Wolff D., et al. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 676756. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676756.
5. Hunt R., Hoffman C.M., Emani S., et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(12): 2306–16. DOI: 10.1111/jth.13860.
6. Katneni U.K., Holcomb D.D., Hernandez N.E., et al. In silico features of ADAMTS13 contributing to plasmatic ADAMTS13 levels in neonates with congenital heart disease. *Thromb. Res.* 2020; 193: 66–76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.042.
7. Krylova A.S., Svobodov A.A., Tumanyan M.R., et al. Immediate and remote results of surgical treatment of coarctation of the aorta in low birth weight newborns. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2024; 66(2): 157–65 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-157-165.
8. Vaneva A.M., Baryshnikova I.Yu., Shatalov K.V., et al. Evaluation of ventricular myocardial function in children in the late period after the Ross operation using speckle tracking echocardiography data. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2024; 66(3): 360–8 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-360-368.
9. Medvedev A.E. Two-phase model of blood flow. *Rossiyskiy Zhurnal Biomechaniki.* 2013; 17(4): 22–36 (In Russian).
10. Georgievsky D.V. On the effective yield stress in the determining ratios of blood in vivo. *Vestnik Mosk. Universiteta. Matematika. Mekhanika.* 2006; 5: 51–4 (In Russian).
11. Medvedev A.E. Equation of the state of blood during flow in small vessels. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo Universiteta.* 2012; 73(1): 92–4 (In Russian).
12. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J. Mol. Biol.* 2023; 435(1): 167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
13. Grigorieva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., et al. Functioning of the ADAMTS13/vWF axis and its clinical significance. *Akusherstvo, Ginekologiya I Reproduciya.* 2023; 17(1): 127–37 (In Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.
14. Naß J., Terplane J., Gerke V. Weibel-Palade bodies: unique secretory organelles of endothelial cells that control blood vessel homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 813995. DOI: 10.3389/fcell.2021.813995.
15. Gao X., Zhang T., Huang X., et al. Impact of rise and fall phases of shear on platelet activation and aggregation using microfluidics. *J Thromb Thrombolysis.* 2024; 57(4): 576–86. DOI: 10.1007/s11239-024-02968-1.
16. Natorska J., Bykowska K., Hlawaty M., et al. Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011; 97: 2023–8.
17. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(11): 1307–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.
18. Clark C.C., Mebius M.M., de Maat S., et al. Truncation of ADAMTS13 by Plasmin Enhances Its Activity in Plasma. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3): 471–9. DOI: 10.1055/s-0038-1627460.
19. DeYoung V., Singh K., Kretz C.A. Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(12): 2722–32. DOI: 10.1111/jth.15873.
20. Baryshnikova I. Yu., Yurpolskaya L. A., Golukhova E. Z. Vector mapping of blood flow in the aortic arch. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2022; 64(6): 688–92 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791.
21. Lelas A., Greinix H.T., Wolff D., et al. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 676756. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676756.

22. Halkidis K, Zheng XL. ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2197–203. DOI: 10.1111/jth.15822.

23. Jalalabadi R., Stoesser T. Reynolds and dispersive shear stress in free-surface turbulent channel flow over square bars. *Phys Rev E.* 2022; 105(3-2): 035102. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.035102.

Информация об авторах

Токмакова Ксения Александровна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lera-still@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>

Шилкин Дмитрий Николаевич, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dnshilkin@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>

Самуилова Дания Шавкетовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Жемарина Ирина Борисовна, врач клинко-диагностической лаборатории № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Купряшов Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>.

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 09.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

22. Halkidis K, Zheng XL. ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2197–203. DOI: 10.1111/jth.15822.

23. Jalalabadi R., Stoesser T. Reynolds and dispersive shear stress in free-surface turbulent channel flow over square bars. *Phys Rev E.* 2022; 105(3-2): 035102. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.035102.

Information about the authors

Ksenia A. Tokmakova*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: lera-still@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>

Dmitry N. Shilkin, postgraduate student, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: dnshilkin@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>

Daniya S. Samuilova, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Irina B. Zhemarina, physician of the Clinical Diagnostic Laboratory No. 1, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Aleksey A. Kupryashov, Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>.

* Corresponding author

Received 09 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое

БЕЗБИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Королева Д.А.^{1,2}, Звонков Е.Е.¹, Щецова О.О.¹, Никулина Е.Е.¹, Большаков И.В.¹, Северина Н.А.¹, Дрокова Д.Г.¹, Рыбкина Е.Б.¹, Двирнык В.Н.¹, Габеева Н.Г.¹, Яцык Г.А.¹, Федорова С.Ю.¹, Губкин А.В.², Судариков А.Б.¹, Борисова Д.В.³, Воскресенская А.А.³, Поздеева Н.А.³, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москвы, Российская Федерация

³ Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 428028, г. Чебоксары, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение инвазивных методов диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) и первичной витреоретинальной лимфомы (ПВРЛ) часто является причиной развития грубого неврологического дефицита и инвалидизации больных. Перспективным направлением представляется применение молекулярно-генетических исследований с определением мутаций в гене *MYD88* в спинномозговой жидкости (СМЖ), жидкости стекловидного тела (СТ) и свободной опухолевой ДНК (соДНК) сыворотки крови.

Цель — представить возможности неинвазивной диагностики ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ.

Основные сведения. Были обследованы 6 больных (4 — ПДВККЛ ЦНС, 2 — ПВРЛ). Средний возраст составил 64 года (54–75 лет). Несмотря на повышенный цитоз в СМЖ у всех 4 больных ПДВККЛ ЦНС, опухолевая популяция методом проточной цитофлуориметрии определялась только в половине случаев. По данным молекулярно-генетического исследования у всех больных в геномной ДНК СМЖ были выявлены мутации в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой от 2,5 до 15%. У 2 больных ПВРЛ мутации в гене *MYD88* были выявлены в жидкости СТ с аллельной нагрузкой 4,2 и 6,6%, что являлось единственным подтверждением диагноза. В настоящее время у 5 больных программа лечения полностью завершена, у 1 проводится терапия. Все 5 больных в полной ремиссии (ПР) заболевания со сроками наблюдения от 1 до 8 мес.

Ключевые слова: первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы, первичная витреоретинальная лимфома, мутации в гене *MYD88*, неинвазивная диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Никулина Е.Е., Большаков И.В., Северина Н.А., Дрокова Д.Г., Рыбкина Е.Б., Двирнык В.Н., Габеева Н.Г., Яцык Г.А., Федорова С.Ю., Губкин А.В., Судариков А.Б., Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Паровичникова Е.Н. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):368–383. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383>

BIOPSY-FREE DIAGNOSIS OF PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Koroleva D.A.^{1,7}, Zvonkov E.E.¹, Shchetsova O.O.¹, Nikulina E.E.¹, Bolshakov I.V.¹, Severina N.A.¹, Drokova D.G.¹, Rybkina E.B.¹, Dvirnyk V.N.¹, Gabeeva N.G.¹, Yatsyk G.A.¹, Fedorova S.Yu.¹, Gubkin A.V.², Sudarikov A.B.¹, Borisova D.V.³, Voskresenskaya A.A.³, Pozdeeva N.A.³, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Russian Federation

³ The Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 428028, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The use of invasive methods for diagnosing primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (PDLBCL CNS) and primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is often associated with the development of severe neurological deficits and disability of patients. A promising direction in the diagnosis of PDLBCL CNS and PVRL is the use of non-invasive approaches based on molecular genetic methods for the determination of mutations in the *MYD88* gene in the cerebrospinal fluid (CSF), vitreous fluid (VF) and free circulating tumor DNA (cfDNA) in blood serum.

Aim: to present the potential of non-invasive diagnosis of PDLBCL CNS and PVRL.

Main findings. The study included 6 patients (4 — PDLBCL CNS, 2 — PVRL). The average age was 64 (54–75) years. Despite increased cytosis in the CSF in all 4 patients with PDLBCL CNS, the tumor population was determined by flow cytometry in only half of the cases. According to a molecular genetic study, mutations in the *MYD88* gene with an allelic load from 2.5% to 15% were detected in the genomic DNA of the CSF of all patients. In 2 patients with PVRL, mutations in the *MYD88* gene were detected in VF with an allelic load of 4.2% and 6.6%, which was the only confirmation of the diagnosis. Currently, 5 patients have completed the treatment program and 1 is undergoing therapy. All 5 patients are in complete remission (CR) of the disease with follow-up periods from 1 to 8 months.

Keywords: primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system, primary vitreoretinal lymphoma, mutations in the *MYD88* gene, non-invasive diagnostics

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Nikulina E.E., Bolshakov I.V., Severina N.A., Drokova D.G., Rybkina E.B., Dvirnyk V.N., Gabeeva N.G., Yatsyk G.A., Fedorova S.Yu., Gubkin A.V., Sudarikov A.B., Borisova D.V., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Parovichnikova E.N. Biopsy-free diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):368–383 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383>

Введение

Изучение биологии первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) изменило не только представления о патогенезе этой опухоли, но и поменяло терапевтическую тактику, что отразилось на длительной выживаемости больных [1–3]. Если раньше большинство больных ПДВККЛ ЦНС умирали от прогрессии опухоли, то сейчас стало возможным полное излечение в 70–80% случаев [4, 5]. По дан-

ным секвенирования нового поколения, ПДВККЛ ЦНС была отнесена к MCD/C5 генетическому подтипу диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), при котором основными онкогенными событиями являлись мутации в генах *MYD88 L265P* (86%), *PIM1* (71%), *CD79B* (64%), *CARD11* (29%), приводящие к конститутивной активации сигнальной системы NF-κB, которая и лежит в основе патогенеза [6].

Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявить специфические для ПДВККЛ ЦНС генетические изменения не только в биоптатах опухоли, но и в циркулирующих опухолевых клетках и свободной опухолевой ДНК (соДНК) спинномозговой жидкости (СМЖ), содержимого стекловидного тела (СТ) и сыворотки крови, не прибегая к травмирующим инвазивным процедурам [7]. Особенно актуально это в случаях локализации опухоли в глубоких структурах головного мозга, интраокулярного вовлечения, у пожилых и коморбидных больных, у которых хирургическое вмешательство может привести к грубым неврологическим нарушениям [8]. Проведение неинвазивных молекулярно-генетических исследований возможно не только для первичной диагностики ПДВККЛ ЦНС, но и для контроля терапии на разных этапах, а также констатации полной ремиссии (ПР) после завершения лечения. Подход, основанный на оценке повторных молекулярных детекций опухолевого ответа на терапию, позволяет выявлять резистентные формы ПДВККЛ ЦНС, что полностью невозможно при хирургических биопсиях ткани мозга [8, 9]. Показано, что не только «преодоление» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью цитостатических препаратов в виде интенсивной индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей высокодозной консолидацией, но и интеграция таргетной и клеточной терапий под контролем неинвазивных диагностических методик приводит к существенным преимуществам в лечении резистентных форм ПДВККЛ ЦНС [10].

Таким образом, с одной стороны, высокая эффективность терапии, с другой стороны, развитие молекулярно-генетических методов диктуют изменение диагностической и лечебной тактики для больных ПДВККЛ ЦНС. Поэтому приоритетным направлением в диагностике и лечении ПДВККЛ ЦНС являются малоинвазивные или неинвазивные исследования, которые не только заменяют применявшиеся ранее хирургические методы, но и позволяют в ранние сроки применять сочетанные с ХТ таргетные и клеточные варианты терапии.

Цель — представить опыт применения безбиопсийной диагностики ПДВККЛ ЦНС и первичной витреоретинальной лимфомы (ПВРЛ).

Материалы и методы

Характеристики больных

В период с сентября 2023 по июнь 2024 г. в анализ были включены 6 больных: 4 — ПДВККЛ ЦНС, 2 — ПВРЛ. Всем больным было проведено лабораторное обследование, иммунохимический анализ сыворотки крови и мочи, трепанобиопсии костного мозга с морфологическим и молекулярно-генетическим анализом, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза или пози-

тронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ). По результатам проведенных обследований ни в одном случае не было выявлено значимых отклонений в показателях общего анализа крови, повышения активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), моноклональной секреции, поражения костного мозга, лимфаденопатии или вовлечения других экстранодальных локализацией, за исключением ткани головного мозга или стекловидного тела. Всем больным была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, орбит (в случае ПВРЛ) и люмбальная пункция с комплексным анализом (цитологическое, иммунохимическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования). Подробные характеристики приведены в виде 6 клинических наблюдений и отдельно представлены в таблице 1.

Клиническое наблюдение 1

Больной Г. Р. Д., 74 года, анамнез заболевания с июня 2023 г. с прогрессирующего снижения зрения, затруднения речи, нарушения координации и походки. При обследовании по данным МРТ головного мозга было выявлено мультифокальное поражение с локализацией в области покрышки среднего мозга и валика мозолистого тела размерами до 13 мм, в теменной доле левого полушария размерами до 7 мм, в медиальных отделах височной доли правого полушария размерами до 9 мм, в левой ножке мозга до 5 мм, в области базальных ядер размерами до 20 мм (рис. 1). Учитывая локализацию и небольшие размеры опухолевых очагов, возраст больного и высокие риски развития тяжелых интраоперационных осложнений, выполнение биопсии для морфологической верификации диагноза не предоставлялось возможным. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. При цитологическом исследовании СМЖ цитоз составил 16,9 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии и молекулярно-генетического исследования ликвора опухолевой популяции и В-клеточной клональности по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов выявлено не было. Однако была обнаружена мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 3,4%, что позволило установить диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 2

Больной Е. М. В., 55 лет, дебют заболевания в декабре 2023 г. с прогрессирующего снижения кратковременной памяти, критики, нарушения походки и координации. По данным МРТ головного мозга в левой половине колена мозолистого тела было выявлено образование размерами 35×26×26 мм с распространенной зоной перифокального отека (рис. 2). Ранее в январе 2024 г. по месту жительства больному была выполнена костно-пластическая трепанация черепа

Таблица 1. Основные характеристики 6 больных ПЛЦНС и ПВРЛ
Table 1. Main characteristics of 6 patients with PCNSL and PVRL

ФИО, возраст, годы Name, age, years	Диагноз Diagnosis	Локализация Localization	Цитоз СМЖ CSF cytology	ИФТ СМЖ CSF IFT	MYD88 в СМЖ MYD88 in CSF	MYD88 в СТ MYD88 in vitreous
Г.Р.Д., 74 G.R.D., 74	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело, теменная доля, височная доля Corpus callosum, parietal lobe, temporal lobe	16,9 кл/мкл 16.9 cells/ μ l	не выявлена not identified	VAF = 3,4 %	-
Е.М.В., 55 E.M.V., 55	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело Corpus callosum	27,4 кл/мкл 27.4 cells/ μ l	1,2 %	VAF = 15 %	-
С.А.В., 54 S.A.V., 54	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозолистое тело, височная доля Corpus callosum, temporal lobe	9,3 кл/мкл 9.3 cells/ μ l	3,8 %	VAF = 13 %	-
К.И.С., 59 K.I.S., 59	ПДВВКЛ ЦНС PDLBCL CNS	Мозжечок Cerebellum	22,8 кл/мкл 22.8 cells/ μ l	не выявлена not identified	VAF = 2,5 %	-
П.М.А., 75 P.M.A., 75	ПВРЛ PVRL	Стекловидное тело Vitreous	2,2 кл/мкл 2.2 cells/ μ l	не выявлена not identified		VAF = 6,6 %
И.Л.В., 66 I.L.V., 66	ПВРЛ PVRL	Стекловидное тело Vitreous	10,2 кл/мкл 10.2 cells/ μ l	0,5 %	VAF = 31 %	VAF = 4,2 %

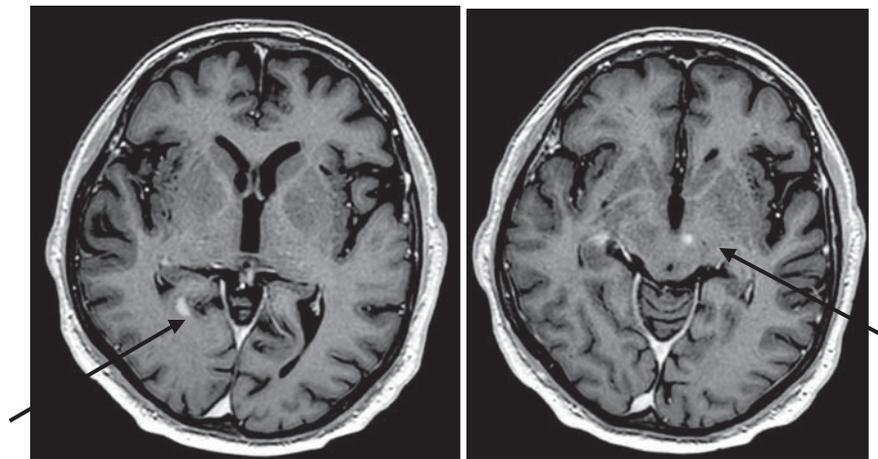


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения, после введения контраста определяется интенсивное гомогенное постконтрастное усиление МР-сигнала от ткани опухоли (на рисунке обозначено стрелками) (клиническое наблюдение 1)

Figure 1. Magnetic resonance (MR) imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted following contrast administration, the mass displays intensive homogeneous enhancement (indicated by arrows in the figure) (case report #1)

в левой лобно-теменной области с микрохирургическим удалением опухоли колена мозолистого тела слева. Однако, по данным гистологического исследования, в пределах исследуемого материала опухолевого процесса выявлено не было. Таким образом, диагноз установить не удалось. В период обследования отмечена отрицательная динамика в состоянии больного в виде развития правостороннего гемипареза, интенсивных головных болей, дезориентации. Учитывая тяжесть состояния, локализацию опухоли в области ствола головного мозга, выполнение повторной биопсии было сопряжено с высоким риском развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в феврале 2024 г. больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 27,4 кл/мкл. По результатам проточной

цитофлуориметрии было выявлено 1,2% опухолевой популяции с иммунофенотипом (ИФТ) CD45⁺SSChigh hCD19⁺Kappa⁺CD20^{high}CD38⁺/-CD10⁻. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК СМЖ, по данным которого была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов и мутация в гене MYD88 L265P с аллельной нагрузкой 15%. Таким образом, был установлен диагноз ПДВКЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 3

Больной С. А. В., 54 года, манифестация заболевания — с января 2024 г. с дезориентации в пространстве, потери памяти на текущие события, общей слабости и интенсивных головных болей. По результатам МРТ головного мозга были выявлены объемные образования в области валика мозолистого тела размерами 74×36×38 мм

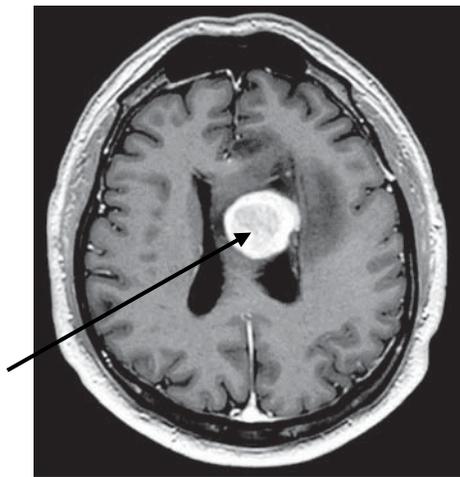


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения (ВИ), после в/в введения контраста в мозолистом теле определяется круглой формы опухоль с интенсивным гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 2)

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1 – weighted images (WI), after intravenous administration of contrast in the corpus callosum, a round tumor is detected with intense homogeneous post-contrast enhancement of the MR signal from its tissue (indicated by an arrow in the figure) (case report #2)

и в правой височной доле размерами 12×10 мм (рис. 3). В феврале 2024 г. в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России больному была выполнена стереотаксическая биопсия образования валика мозолистого тела. По данным гистологического исследования, данных о наличии опухолевого субстрата получено не было. Таким образом, диагноз установить не удалось. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составлял 9,3 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии было выявлено 3,8% опухолевой популяции с ИФТ SSC^{high}CD45⁺CD19^{high}CD20^{high}CD10^{+/–}Карра⁺Lambda-CD38⁺. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК СМЖ, по данным которой была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 13%, что позволило установить диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 4

Больной К. И. С., 53 года, анамнез заболевания с октября 2023 г. с появления жалоб на эпизоды головокружений, нарушение походки и равновесия, снижение силы в верхних конечностях и тошноту. При МРТ головного мозга было выявлено объемное образование правой гемисферы мозжечка размерами 21×16 мм. В связи с тяжестью состояния больному проводилась терапия дексаметазоном в дозе 32 мг/сут, в результате которой был достигнут полный регресс опухолевого образования мозжечка и неврологических симптомов. Учитывая отсутствие опухолевого субстрата

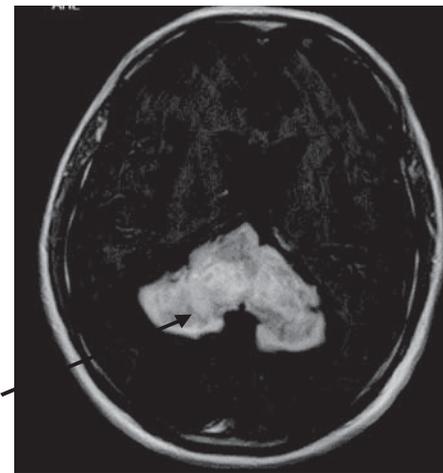


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения, после внутривенного введения контраста в валике мозолистого тела визуализируется полигональной формы опухоль с интенсивным гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани, которая компримирует задние рога боковых желудочков (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 3)

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted following contrast administration, in the corpus callosum roller displays intense homogeneous enhancement an recess ventricular (indicated by an arrow in the figure) (case report #3)

по данным МРТ головного мозга, выполнение биопсии не предоставлялось возможным и окончательный диагноз установлен не был. Однако в марте 2024 г. у больного было отмечено возобновление мозжечковой неврологической симптоматики в виде эпизодов головокружений, нарушения координации и тошноты. При повторном МРТ головного мозга был выявлен рецидив опухоли мозжечка размерами 19×14×10 мм (рис. 4). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больному была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 22,8 кл/мкл. По результатам проточной цитофлуориметрии и молекулярно-генетического исследования ликвора опухолевой популяции и В-клеточной клональности по генам тяжелых цепей иммуноглобулинов не выявлено. Больному было проведено молекулярно-генетическое исследование СМЖ, при котором была обнаружена мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 2,5% и установлен диагноз ПДВККЛ ЦНС.

Клиническое наблюдение 5

Больная П. М. А., 75 лет, заболевание дебютировало в октябре 2022 г. снижением зрения на правом глазу. В январе 2023 г. больной была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, однако, несмотря на хирургическое вмешательство, жалобы на туманность зрения на правом глазу сохранялись. В мае 2023 г. на фоне ухудшения зрения с подозрением на острый хориоретинит был проведен курс консервативного лечения с кратковременным улучшением остроты зрения. В июне 2023 г. в связи с рецидивом интраокулярного воспаления

больная обратилась в Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза». Объективное обследование выявило двусторонний характер поражения заднего отрезка с преимущественным вовлечением в патологический процесс правого глаза. Выраженная инфильтрация стекловидного тела клеточными элементами без признаков макулярного отека, характерные субретинальные отложения (рис. 5) в сочетании с данными оптической когерентной томографии позволили заподозрить диагноз ПВРЛ.

В сентябре 2023 г. по данным МРТ головного мозга структурные изменения орбит и ЦНС выявлены не были. В октябре 2023 г. была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут. в течение 3 суток) с последующим переходом на его пероральный прием из расчета на преднизолон 0,6 мг/кг/сут и постепенной отменой препарата. В результате проведения гормональной терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса выявленных изменений (снижение экссудации стекловидного тела, резорбция субретинальных очагов) и улучшения остроты зрения (рис. 6). В феврале 2024 г. был констатирован рецидив заболевания и выполнена диагностическая микроинвазивная витрэктомия (27 Ga) с забором материала из витреальной полости правого глаза в объеме 0,15 мл. С помощью молекулярно-генетических исследований была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелых цепей иммуноглобулина и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 6,6%. По данным МРТ данных за наличие опухолевых очагов в веществе головного мозга не выявлено. Была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ цитоз составил 2,2 кл/мкл. При проточной цитофлуориметрии опухолевая популяция не выявлена, по данным молекулярно-генетического исследо-

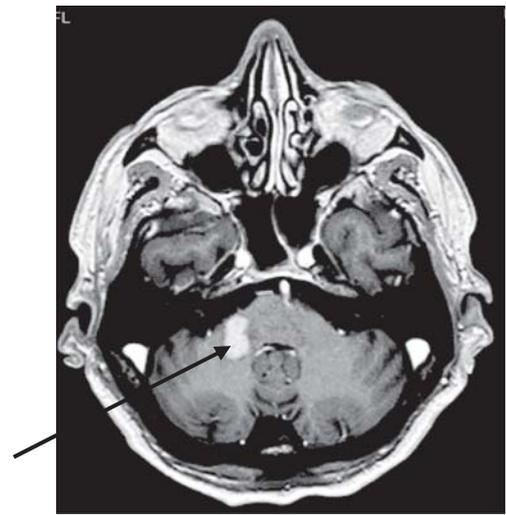


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга в дебюте заболевания. T1-взвешенные изображения (ВИ), после в/в введения контраста в правой средней мозжечковой ножке визуализируется полигональной формы опухоль с интенсивным однородным постконтрастным усилением МР-сигнала от ее ткани (на рисунке обозначено стрелкой) (клиническое наблюдение 4)

Figure 4. Magnetic resonance imaging of the brain at the onset of the disease. T1-weighted images (WI), after intravenous administration of contrast, a polygonal tumor with intense homogeneous post-contrast enhancement of the MR signal from its tissue is visualized in the right middle cerebellar peduncle (indicated by the arrow in the figure) (case report #4)

вания СМЖ мутации в гене *MYD88* L265P выявлено не было. Таким образом, был верифицирован диагноз ПВРЛ.

Клиническое наблюдение 6

Больная И. Л. Н. в возрасте 65 лет в ноябре 2023 г. стала отмечать постепенное снижение остроты зрения на левом глазу. В январе 2024 г. ей была проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В связи с сохраняющимися жалобами на плавающие помутнения в левом глазу больная обратилась в Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургии гла-

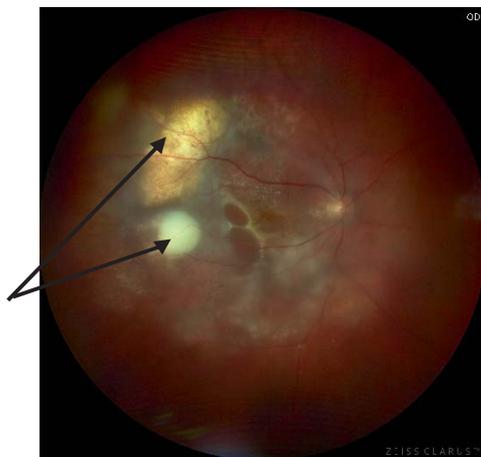


Рисунок 5. Данные фоторегистрации глазного дна правого глаза в дебюте ПВРЛ. Стрелками обозначены участки инфильтрации стекловидного тела клеточными элементами с характерными субретинальными отложениями (клиническое наблюдение 5)

Figure 5. Photo recording data of the fundus of the right eye at the onset of PVRL. Arrows indicate areas of vitreous infiltration by cellular elements with characteristic subretinal deposits (case report #5)



Рисунок 6. Данные фоторегистрации глазного дна правого глаза после системной гормональной терапии. Участки инфильтрации стекловидного тела не выявлены (клиническое наблюдение 5)

Figure 6. Photo recording data of the fundus of the right eye after systemic hormonal therapy. No areas of vitreous infiltration were identified (case report #5)

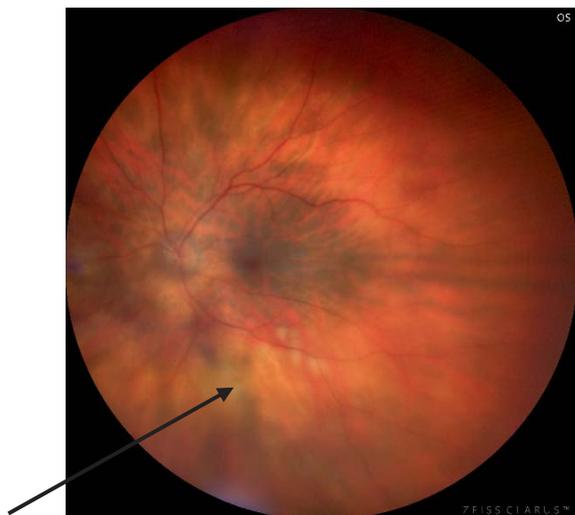


Рисунок 7. Данные фоторегистрации глазного дна левого глаза в дебюте ПВРЛ: стрелками обозначены участки скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады (клиническое наблюдение 6)

Figure 7. Photo recording data of the fundus of the left eye at the onset of PVRL: arrows indicate areas of accumulation of pathological subretinal material along the inferior vascular arcade (case report 6)

за», где была заподозрена ПВРЛ. По данным фоторегистрации глазного дна левого глаза был выявлен выраженный витриит, признаки скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады (рис. 7). В мае 2024 г. была выполнена диагностическая микроинвазивная витрэктомия левого глаза с забором жидкости стекловидного тела объемом 0,15 мл. По данным молекулярно-генетических исследований в жидкости стекловидного тела была выявлена В-клеточная клональность по генам легких цепей иммуноглобулинов и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 4,2%. По данным МРТ головного мозга данных за наличие опухолевых очагов получено не было. Больной была выполнена люмбальная пункция. По данным цитологического исследования СМЖ и проточной цитофлуориметрии цитоз составлял 10,2 кл/мкл, и в 0,5% клеток была выявлена опухолевая популяция с ИФТ CD45⁺SSChighCD19⁺Каппа⁺CD38⁺CD20high⁺CD5⁻CD10⁻. По результатам молекулярно-генетических исследований геномной ДНК СМЖ была выявлена В-клеточная клональность по генам легких цепей иммуноглобулина и мутация в гене *MYD88* L265P с аллельной нагрузкой 31%. Таким образом, был установлен диагноз ПВРЛ.

Определение В-клеточной клональности и анализ мутаций p. P265L в гене MYD88

Всем больным был проведен анализ ДНК, выделенной из осадка клеток СМЖ или содержимого СТ. Осадок получали путем центрифугирования в течение 5 мин при 7000 об/мин. Экстракцию ДНК проводили методом прямого лизиса с протеиназой К: клетки суспендировали в 20 мкл лизирующего буфера (0,5% NP40, 50 мМ Трис (рН 8,3), 75 мМ КСl, 20 мкг

протеиназы К), инкубировали 60 мин при 56 °С с последующим нагреванием в течение 15 мин до 100 °С (для инактивации протеиназы К). Лизаты центрифугировали 1 мин при 13000 об/мин. После выделения ДНК проводили исследование В-клеточной клональности и мутации p. P265L в гене *MYD88*. В-клеточную клональность оценивали по реаранжировкам генов тяжелой *IGH* (FR1, FR2, FR3) и легкой *IGK* (Vk-Jk, Vk/intron-Kde) цепей иммуноглобулинов (по протоколу BIOMED-2). Продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали для проведения фрагментного анализа на генетическом анализаторе «Нанофор-05» («Синтол», Россия). Мутацию p. P265L в гене *MYD88* исследовали методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. В работе использованы праймеры и пробы: WT1 gtc-ccc-ata-aga-agc-gat-t — 10 пмоль на реакцию, MT1 gtc-ccc-ata-aga-agc-gat-c — 10 пмоль, 88R cac-aga-ttc-ctc-cta-caa-cga — 10 пмоль, 88- (FAM) gt-tct-gga-ctc-gcc-ttg-cca- (BHQ1) 7,5 пмоль. Состав смеси для ПЦР: 2,5х ПЦР-буфер 2,5 мкл, смесь dNTP 2,5 мкл, Mg²⁺ 2,5 мкл, 0,25 мкл SynTaq-полимераза — 5 ед/мкл, 1 мкл праймеров и пробы («Синтол», Россия), ДНК 2 мкл (количество клеток в образцах (цитоз) указан в таблице 1) и mQ воды до 25 мкл. ПЦР-РВ и анализ данных проводили на приборе Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, США). Условия ПЦР: 95 °С 5 мин, затем 45 циклов — 95 °С 30 с, 62 °С 30 с, 72 °С 20 с. Процент мутантного аллеля рассчитывали по формуле $N = 50/(2\Delta Ct) \times 100\%$. $\Delta Ct = Ct (mt) - Ct (wt)$, где Ct (mt) и Ct (wt) — номер цикла начала подъема кривой амплификации с праймером мутантного и дикого типов соответственно. Чувствительность метода 0,1%.

Характеристики и результаты лечения

Всем больным индукционную ХТ проводили по программе «R-MPV» (ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно — 1-й день цикла, метотрексат 3500 мг/м² в/в капельно во 2-й день цикла, винкристин 2 мг в/в струйно во 2 день цикла, прокарбазин 100 мг/м² внутрь со 2 по 8 дни цикла) с интеграцией таргетных препаратов (леналидомид 25 мг/сутки внутрь со 2 по 8 день цикла, +/-ибрутиниб 280 мг/сут внутрь со 2 по 8 день цикла). В качестве режимов кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) использовали программы «ТВС» (тиотепа 250 мг/м² в/в капельно с -8 по -6 день, бусульфан 4 мг/кг внутрь с -5 по -4 день, циклофосфамид 60 мг/кг в/в капельно с -3 по -2 день) или «ВВС» (кармустин 400 мг в/в капельно в -6 день, бусульфан 4 мг/кг внутрь с -5 по -4 день, циклофосфамид 60 мг/кг в/в капельно с -3 по -2 день). На момент написания статьи у 5 больных программа лечения полностью завершена, у 1 проводится терапия.

Молекулярный мониторинг на наличие мутации p. P265L в гене *MYD88* в СМЖ проводился после

каждого цикла ХТ. У всех 5 больных (4 — ПДВККЛ ЦНС, 1 — ПВРЛ) с наличием мутаций р. Р265L в гене *MYD88* в СМЖ в дебюте молекулярная ремиссия была достигнута уже после 1 курса ХТ. На момент публикации все 5 больных, у которых полностью завершена ХТ, находятся в ПР заболевания со сроками наблюдения от 1 до 8 мес.

Обсуждение

В 5-м издании классификации лимфоидных новообразований Всемирной организации здравоохранения ПДВККЛ ЦНС, ПВРЛ и первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) были объединены и выделены в отдельную группу первичных ДВККЛ иммунопривилегированных органов (ИП-ДВККЛ) [11]. Принципиальным отличием данной подгруппы лимфом являются не только общие клинические характеристики опухолей (длительный локальный рост при первичных проявлениях и рецидиве, высокая нейротропность), характерный фенотип из активированных В-клеток (АВС-тип), отнесенный к подгруппе MCD/C5/MYD88 ДВККЛ, с частым обнаружением драйверных мутаций в генах *MYD88*, *CD79B*, *PIM1* и *CDKN2A*), но и плохой ответ на стандартную ХТ, применяемую для других нодальных и экстранодальных форм ДВККЛ [12].

С учетом биологической эксклюзивности в последнее время была радикально изменена тактика лечения ПДВККЛ ЦНС. Стандартом лечения ПДВККЛ ЦНС становится интенсивная ХТ с включением метотрексата в высоких дозах, часто с интеграцией таргетных препаратов, а также высокодозная консолидация с ауто-ТГСК в миелоаблативных режимах (с включением цитостатических препаратов, обладающих способностью проникать через ГЭБ: тиотепа, бусульфана, кармустина, циклофосфамида) [5, 13, 14]. Опыт терапии больных ПДВККЛ ЦНС по разработанным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России протоколам «CNS-2015» и «CNS-2021» позволил увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) с 20 до 70–80% [4, 15]. Аналогичная стратегия в настоящее время внедряется в терапию ПВРЛ и ПТЛ [16, 17]. Для 20–30% больных с рецидивирующим/рефрактерным течением заболевания была показана высокая эффективность применения политаргетных препаратов, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором и биспецифическими антителами, что также увеличит выживаемость больных ИП-ДВККЛ [10, 18–20]. Рациональна и интеграция этих подходов в первую линию терапии ИП-ДВККЛ больных из группы исходно высокого риска рецидива или рефрактерности.

С учетом высокой эффективности терапии на первый план выходит своевременная, безопасная и точная диагностика ИП-ДВККЛ с учетом труднодоступности локализаций этих опухолей. Если при ПТЛ еще

возможна относительно безопасная и безобидная, но бессмысленная в качестве лечебной тактики орхофуникулэктомия [21], то для ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ хирургическое вмешательство для получения биопсийного материала часто невозможно. Хирургическая диагностика ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ может привести к инвалидизации больных. Частота интраоперационных осложнений у больных ПДВККЛ ЦНС достигает 10,7% после резекций и 7,1% — после стереотаксической биопсии [22]. Кроме того, применение хирургических подходов у больных ПДВККЛ ЦНС не всегда позволяет получить достаточный объем диагностического материала, что приводит к увеличению сроков установления диагноза и отсутствию своевременного лечения.

Частота неудач получения диагностического материала при выполнении стереотаксической биопсии достигает 35% [8, 23]. Дополнительным препятствием является применение глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) до морфологической верификации диагноза, назначение которых приводит к регрессу опухоли и отсутствию субстрата для выполнения биопсии [24]. В ряде случаев выполнение хирургического вмешательства невозможно из-за локализации опухолевых очагов в глубоких структурах головного мозга или их небольшого размера [8]. У больных ПВРЛ самым распространенным методом хирургической диагностики является витрэктомия с последующим цитологическим исследованием содержимого стекловидного тела, что также нередко приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений, а часто технически невозможно. В настоящее время требование цитологического подтверждения ПВРЛ поставлено под сомнение в связи с возможностью забора лишь небольшого объема стекловидного тела для анализа и низкой клеточности его содержимого. Чувствительность цитологического анализа для диагностики ПВРЛ при витрэктомии варьирует от 31 до 93% [16].

Неинвазивную инструментальную диагностику (МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ) ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ используют только для первичной оценки патологического процесса в тканях головного мозга [7]. «Золотым» инструментальным стандартом первичной диагностики при подозрении на ПДВККЛ ЦНС является МРТ головного мозга [25]. По данным анализа стандартных последовательностей МРТ стало возможным проведение дифференциального диагноза между глиобластомой (ГБ) и ПДВККЛ ЦНС [26]. Для ПДВККЛ ЦНС характерно солитарное (в 70% случаев), реже — мультифокальное перивентрикулярное поражение ткани головного мозга. Опухолевые очаги при ПДВККЛ ЦНС обычно изогипоинтенсивны на T1- и изогиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях, с гомогенным постконтрастным усилением МР-сигнала и выраженным перифокальным отеком. Напротив, для ГБ

характерно наличие кольцевой или кольцеобразной области контрастного усиления с центральным гипointенсивным участком некроза. В некоторых случаях при ПДВККЛ ЦНС может наблюдаться рентгенологическая картина, аналогичная характеристикам ГБ, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики.

На сегодняшний день развиваются новые передовые методы МРТ, такие как диффузионная, перфузионная и спектроскопическая визуализация, позволяющие оценивать биологические и физиологические характеристики опухоли и с высокой достоверностью проводить дифференциальную диагностику [26]. Применение данных методов диагностики показало, что при ПДВККЛ ЦНС были отмечены более низкие показатели перфузии в сравнении с глиомами высокой степени злокачественности [26]. Также в исследовании было доказано, что низкие показатели перфузии подразумевали плохую васкуляризацию опухоли и прогнозировали худшую беспрогрессивную выживаемость (БПВ) и ОВ, предположительно из-за недостаточного проникновения ХТ в опухоль. Сочетание низкой перфузии и коэффициента диффузии также являлось предиктором крайне неблагоприятного прогноза. При проведении магнитно-резонансной спектроскопии у больных ПДВККЛ ЦНС было показано повышенное содержание холина, липидов/лактата и низкое содержание N-ацетиласпартата, что позволяло получить дополнительную информацию для дифференциальной диагностики заболевания от других первичных опухолей головного мозга [27].

В настоящее время применяют методы ПЭТ/КТ, основанные на использовании радиоактивно меченных аминокислот, таких как ^{11}C -метил-L-метионин, ^{18}F -фторэтил-L-тирозини ^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин, с потенциально более высокой чувствительностью и/или специфичностью, чем ^{18}F -ФДГ для диагностики первичных опухолей головного мозга [27]. Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела используют только для исключения системной лимфомы с вторичным поражением головного мозга или СТ. Перспективным направлением является использование машинного обучения [28]. В исследовании Т. Yamasaki и соавт. [29], включавшем 40 больных первичными опухолями головного мозга, машинный анализ позволил правильно установить диагноз по данным инструментальных исследований в 91 % случаев.

Первичное исследование при подозрении на ПВРЛ основано на биомикроскопии с помощью щелевой лампы, по данным которой часто выявляется инфильтрация СТ лимфоидными клетками. Современные неинвазивные инструментальные подходы для диагностики ПВРЛ включают оптическую когерентную томографию, аутофлуоресценцию глазного дна, ан-

гиографию с индоцианиновым зеленым и ультразвуковое сканирование [16]. Тем не менее инструментальные методы нейровизуализации позволяют лишь предположить, но не установить окончательный диагноз ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ. В связи с этим продолжается поиск методов малоинвазивной диагностики ИП-ДВККЛ [7].

Перспективным остается исследование СМЖ при ПДВККЛ ЦНС, водянистой влаги и содержимого СТ при ПВРЛ, но уже не только в рамках цитологического исследования и проточной цитометрии, но и с применением высокочувствительных молекулярно-генетических исследований [7, 8, 16]. Последние сегодня применяются для исследования маркеров опухоли не только в СМЖ, но и в крови [8, 9]. Риск развития осложнений после люмбальной пункции составляет 0,3 %, что значительно ниже по сравнению с инвазивными хирургическими подходами.

Анализы СМЖ методом цитологии и проточной цитофлуориметрии сегодня доступны в клинической практике, однако обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики ПДВККЛ ЦНС. В исследовании А. Baraniskin и соавт. [30] была показана диагностическая чувствительность 13,3 % для цитологического исследования и 23,3 % для метода проточной цитофлуориметрии клеток СМЖ. В настоящем исследовании, несмотря на повышенный цитоз в СМЖ у 4 больных, лишь у 2 больных методом проточной цитофлуориметрии была обнаружена опухолевая популяция. Тестирование клональных реаранжировок тяжелых и легких цепей генов иммуноглобулина с помощью ПЦР в СМЖ при ПДВККЛ ЦНС позволило увеличить диагностическую чувствительность до 54 %.

Проводится поиск других диагностически значимых маркеров в СМЖ больных ПДВККЛ ЦНС. Т. Sasayama и соавт. показали, что при ПДВККЛ ЦНС значительно повышается содержание интерлейкина (ИЛ)-10 и ИЛ-6 в СМЖ в сравнении с другими опухолями головного мозга. При пороговом значении 9,5 пг/мл чувствительность и специфичность для ИЛ-10 в диагностике ПДВККЛ ЦНС составили 71 и 100 % соответственно. В исследованиях других авторов пороговое значение уровня ИЛ-10 варьировало от 1,6 до 8,3 пг/мл, что не позволяло достоверно оценивать полученные результаты [31]. Кроме того, в исследовании А. Ungureanu и соавт. [32] сообщалось о более низких значениях ИЛ-6 в СМЖ при ПДВККЛ ЦНС по сравнению с воспалительными поражениями головного мозга.

В работе J. L. Rubenstein и соавт. было также показано, что у больных ПДВККЛ ЦНС в СМЖ отмечались более высокие концентрации хемокина CXCL13 при пороговом значении выше 90 пг/мл, что обеспечивало специфичность и чувствительность диагностики

92,7 и 69,9% соответственно. Однако при проведении аналогичных исследований эти показатели варьировали в зависимости от выбранного порогового значения [33]. Таким образом, измерение содержания СХС13, ИЛ-10 и соотношения концентраций ИЛ-10/ИЛ-6 не может быть рекомендовано в качестве стандарта диагностики ПДВККЛ ЦНС.

У больных ПВРЛ проводили аналогичное исследование водянистой влаги передней камеры глаза и жидкости СТ [16]. Учитывая идентичные с ПДВККЛ ЦНС биологические особенности, при ПВРЛ был также проведен анализ соотношения концентраций ИЛ-10/ИЛ-6, диагностическая чувствительность которого составила 91,7% [16].

Следующим этапом повышения диагностической точности являлось определение в СМЖ и жидкости СТ специфических молекулярных маркеров. В первую очередь, это детекция при ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ специфических мутаций в гене *MYD88*, которые не обнаруживают при других опухолях [2, 16]. По данным генетических исследований, обнаружение мутаций в гене *MYD88* при ПДВККЛ ЦНС варьировало от 58 до 86% случаев. В работе Y. Yamagishi и соавт. [34] мутации в гене *MYD88*, определяли в геномной ДНК СМЖ методом цифровой ПЦР, был использован гностический подход к диагностике и в анализ были включены только больные с известным мутационным статусом гена *MYD88*, установленным по данным исходно исследованных биоптатов опухоли. Геномная ДНК из СМЖ была выделена у 22 больных, во всех случаях было подтверждено наличие мутаций. Таким образом, чувствительность и специфичность методики для диагностики ПДВККЛ ЦНС составили 92,2 и 100% соответственно.

Подобный подход был использован в настоящем исследовании, однако в данной работе не было исходно анализа биоптата опухоли (агностический подход), и мутации в гене *MYD88* были обнаружены только в геномной ДНК СМЖ. Это первое исследование в России, в котором показана возможность проведения безбиопсийной диагностики ПДВККЛ ЦНС. На примере четырех клинических наблюдений установлено, что у больных ПДВККЛ ЦНС с наибольшими размерами очагов и их перивентрикулярной локализацией аллельная нагрузка мутаций в гене *MYD88* была выше, составив 13 и 15%, в сравнении с больными с меньшими размерами опухоли (соответственно, 2,5 и 3,4%). Время проведения исследования составляло 24–48 ч, что имело принципиальное значение для этой группы больных. Полученные данные свидетельствуют о возможности обнаружения мутаций даже у больных с небольшим объемом опухоли, расположенной в различных отделах головного мозга, а также после применения ГКС. Кроме того, контроль элиминации мутаций в гене *MYD88* в СМЖ позволил осуществлять

дополнительный молекулярный мониторинг эффективности проводимой терапии.

Частота мутаций в гене *MYD88* при ПВРЛ варьирует от 40 до 82%. Идентификация мутации в гене *MYD88* при негативных результатах цитологических исследований и данных проточной цитофлуориметрии позволяет с высокой достоверностью установить диагноз ПВРЛ [16]. Таким образом, проведение молекулярного анализа позволяет избежать травмирующей биопсии хориоретинального очага, а в ряде случаев и энуклеации глазного яблока, что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни больных.

Революция в неинвазивной диагностике ПДВККЛ ЦНС произошла с появлением «жидкой» биопсии, основанной на анализе циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) плазмы крови и СМЖ [30]. В ряде работ было высказано предположение, что ГЭБ ограничивает выход цоДНК в плазму крови, и перспективным направлением является анализ цоДНК, выделенной из СМЖ [8, 9]. В исследовании J. A. Mutter и соавт. [8] было проведено сравнение характеристик цоДНК в плазме крови и СМЖ у больных ПДВККЛ ЦНС. Показано, что концентрация цоДНК у больных ПДВККЛ ЦНС в СМЖ значительно выше, чем в плазме крови. Более высокая концентрация цоДНК плазмы крови была у больных с большим рентгенологическим объемом опухоли, в то время как при анализе цоДНК СМЖ такой корреляции не получено. Напротив, при изучении цоДНК СМЖ была выявлена взаимосвязь между высокой концентрацией и перивентрикулярной локализацией опухолевых очагов. Было показано, что применение ГКС перед проведением анализа не влияло на концентрацию цоДНК.

Кроме того, преимущество «жидкой» биопсии заключается в возможности видеть весь гетерогенный спектр генетических изменений опухолевой ДНК сразу из всех локализаций в одном анализе крови [7, 30]. Это позволяет проанализировать одновременно все патологические изменения опухолевого генома всех локализаций не только в момент диагностики, но и при проведении лечения. Количество «жидких» биопсий может быть неограниченно [8, 9].

По данным исследования цоДНК плазмы крови и СМЖ идентифицированы многочисленные молекулярные маркеры у больных ПДВККЛ ЦНС. Для выявления мутаций в цоДНК применяют многочисленные технологии, основанные на ПЦР и секвенировании нового поколения [7]. Чувствительность подходов диагностики, основанных на ПЦР, варьирует от 29 до 94% в СМЖ и от 57 до 83% в плазме крови. Наиболее часто используются методы цифровой капельной ПЦР (droplet digital PCR — ddPCR), которые позволяют проводить анализ только одной мутации. При ПДВККЛ ЦНС чувствительность данного подхода

да по определению мутации в гене *MYD88* достигала 83% в плазме крови и СМЖ.

В исследовании М. Gupta и соавт. была применена технология быстрого таргетного секвенирования (Termed targeted rapid sequencing — TetRS), позволяющая определять наличие мутаций даже в течение 80 мин. После апробации метода на биоптатах опухоли и клеточных линиях было проведено исследование на образцах цоДНК плазмы крови и СМЖ у 32 больных первичными опухолями головного мозга (ПДВККЛ ЦНС $n = 10$) и воспалительными заболеваниями. Показано, что мутации в гене *MYD88* были обнаружены в 29% в цоДНК СМЖ со 100% специфичностью методики [35].

Применение подходов на основе секвенирования нового поколения позволило увеличить возможности диагностики ПДВККЛ ЦНС. При проведении персонализированного профилирования рака с помощью глубокого секвенирования (CAPP-Seq — Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing), включающего таргетную панель из 100 онкогенов, в 76% образцов цоДНК СМЖ у больных ПДВККЛ ЦНС удавалось обнаружить по крайней мере одну соматическую мутацию. Чувствительность данного подхода для правильной идентификации лимфом ЦНС составила 59% для образцов СМЖ и 25% — для плазмы крови. При использовании методики поэтапного обогащения и обнаружения вариантов путем секвенирования (PhasED-Seq — Phased variant Enrichment and Detection by Sequencing) для анализа цоДНК СМЖ чувствительность и специфичность для установления диагноза ПДВККЛ ЦНС достигли 100 и 97% соответственно [7].

Исследование цоДНК новыми высокочувствительными методами секвенирования у больных ПДВККЛ ЦНС позволяет не только устанавливать диагноз, но и осуществлять мониторинг при проведении лечения и прогнозировать развитие рецидива заболевания. В исследовании J. A. Mutter и соавт. [8] была показана прогностическая роль цоДНК. При выявлении цоДНК в плазме крови в дебюте больных ПДВККЛ ЦНС в 82% случаев отмечалось развитие прогрессии в течение года. Напротив, при отсутствии исходной цоДНК у 90% больных сохранялась ПР заболевания.

При проведении молекулярного мониторинга в ходе лечения было показано, что обнаружение цоДНК на разных этапах терапии являлось фактором неблагоприятного исхода и приводило к значимому снижению беспрогрессивной выживаемости. Аналогичные

результаты были также представлены в работе J. M. Heger и соавт. [9], которые установили корреляцию между обнаружением цоДНК в плазме крови после двух курсов индукционной терапии с крайне низкими показателями ОВ и БПВ. Ими был разработан новый прогностический индекс для больных ПДВККЛ ЦНС, основанный на стандартных критериях шкалы IELSG с интеграцией анализа цоДНК и оценки эффективности лечения по данным МРТ-исследования (MOP-C). К группе высокого риска были отнесены больные с исходно высокой концентрацией цоДНК, для которых вероятность рецидива и двухлетняя бессобытийная выживаемость составили 50 и 9% соответственно в сравнении с 95,2 и 16,5% соответственно в группе низкого риска. Полученные результаты позволили улучшить стратификацию больных на группы риска и с высокой вероятностью, задолго до клинических проявлений, прогнозировать развитие рецидива заболевания.

Таким образом, разработка новых неинвазивных методов диагностики ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ является важной стратегической задачей. При отсутствии возможности выполнения биопсии опухоли неинвазивные подходы позволяют с высокой точностью и минимальной травматичностью устанавливать диагноз, что обеспечивает своевременное начало терапии и имеет решающее значение для улучшения прогноза больных ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ. Молекулярный мониторинг при проведении лечения позволяет осуществлять индивидуальный подход к выбору и, если нужно, смене тактики терапии. На примере первых 6 продемонстрированных случаев безбиопсийной диагностики убедительно показаны новые возможности и преимущества в диагностике и лечении больных ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ.

Перспективным направлением представляется создание комплексного подхода, объединяющего все доступные неинвазивные методы: МРТ, ПЭТ/КТ, определение ИЛ-6, ИЛ-10, CXCL13 в СМЖ, молекулярно-генетический анализ мутаций, характерных для ПДВККЛ ЦНС и ПВРЛ в цоДНК плазмы крови, СМЖ и жидкости стекловидного тела, которые позволяют обеспечить 100% чувствительность и специфичность диагностики, проводить многократный молекулярный контроль противоопухолевого ответа на разных этапах лечения, прогнозировать рецидив до развития клинических проявлений и отказаться от травматичных и часто малоинформативных хирургических биопсий.

Литература

- Hernández-Verdin E., Kirasic E., Wienand K., et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 186–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.002.
- Shi Z., Li K.K., Liu A.P., et al. The Molecular Landscape of Primary CNS Lymphomas (PCNSLs) in Children and Young Adults. *Cancers.* 2024; 16(1740): 1–15.
- Bertoni F., Montesinos-rongen M. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system: molecular and biological features of neoplastic cells. *Ann Lymphoma.* 2022; 6(1): 1–22. DOI: 10.21037/aol-21-38.
- Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола «CNS-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(4): 447–61.
- Therkelsen K.E., Schaff L.R., Nandakumar S., et al. Long-term Outcomes in Primary CNS Lymphoma After R-MVP and High-Dose Chemotherapy With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Neurology.* 2023; 101: 710–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207490.
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Nayak L., Bettgowda C., Scherer F., et al. Liquid biopsy for improving diagnosis and monitoring of CNS lymphomas: A RANO review. *Neuro Oncol.* 2024; 26(6): 993–1011.
- Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2022; 41(9): 16–21. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
- Heger J., Mattlener J., Schneider J., et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. *Blood.* 2024; 143(6): 522–34. DOI: 10.1182/blood.2023022020.
- Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13.
- Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022; 140(11): 1229–53.
- King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020; 476: 647–65.
- Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
- Illerhaus G., Kasenda B., Ihorst G., et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: 388–97. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
- Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2021». *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67(2): 203–4.
- Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021; 138(17): 1–3.
- Королева Д.А., Щецова О.О., Габеева Н.Г., et al. Первый опыт терапии больных первичной тестикулярной лимфомой по протоколу «ПТЛ-2022». *Гематология и трансфузиология.* 2024; 69(2): 244–5.

References

- Hernández-Verdin E., Kirasic E., Wienand K., et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 186–99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.002.
- Shi Z., Li K.K., Liu A.P., et al. The Molecular Landscape of Primary CNS Lymphomas (PCNSLs) in Children and Young Adults. *Cancers.* 2024; 16(1740): 1–15.
- Bertoni F., Montesinos-rongen M. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system: molecular and biological features of neoplastic cells. *Ann Lymphoma.* 2022; 6(1): 1–22. DOI: 10.21037/aol-21-38.
- Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary Diffuse Large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2019; 64(4): 447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
- Therkelsen K.E., Schaff L.R., Nandakumar S., et al. Long-term Outcomes in Primary CNS Lymphoma After R-MVP and High-Dose Chemotherapy With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Neurology.* 2023; 101: 710–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207490.
- Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Nayak L., Bettgowda C., Scherer F., et al. Liquid biopsy for improving diagnosis and monitoring of CNS lymphomas: A RANO review. *Neuro Oncol.* 2024; 26(6): 993–1011.
- Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2022; 41(9): 16–21. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
- Heger J., Mattlener J., Schneider J., et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. *Blood.* 2024; 143(6): 522–34. DOI: 10.1182/blood.2023022020.
- Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021; 13(3073): 1–13.
- Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022; 140(11): 1229–53.
- King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020; 476: 647–65.
- Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125(9): 1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
- Illerhaus G., Kasenda B., Ihorst G., et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: 388–97. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
- Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. First experience of therapy of for primary Diffuse Large B-cell lymphoma of the central nervous system (PCNSDLBC) according to the CNS-2012 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2022; 67(2): 203–4 (In Russian).
- Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021; 138(17): 1–3.
- Koroleva D.A., Shevtsova O.O., Gabeeva N.G., et al. First experience of therapy of the patients with primary testicular lymphoma according to the PTL-2022 protocol. *Gematologiya I Transfusiologia.* 2024; 69(2): 244–5 (In Russian).

18. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023; 7(1): 32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
19. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024.144(4):457-461.DOI: 10.1182/blood.2024024168.
20. Zhang C., Zhang J., Li L., et al. Refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells combined with programmed cell death-1 inhibitor: A case report. *World J Clin cases.* 2022; 10(21): 7502–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i21.7502.
21. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014; 123(4): 486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
22. Chojak R., Koźba M., Karolina G., et al. Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and metaanalysis. *J Neurooncol.* 2022; 160(3): 753–61. DOI: 10.1007/s11060-022-04200-7.
23. Nishihara M., Sasayama T., Kudo H., et al. Morbidity of Stereotactic Biopsy for Intracranial Lesions. *Kobe J Med Sci.* 2010; 56(4): 148–53.
24. Scheichel F., Pinggera D., Popadic B., et al. An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Front Oncol.* 2022; 12(April): 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.884724.
25. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(2): 93–104. DOI: 10.1177/1756285608101222.
26. Feng A., Li L., Huang T., et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging : A comparative study. *Heliyon.* 2023; 9: 1–12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15150.
27. Krebs S., Barasch J.G., Young R.J., et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in primary central nervous system lymphoma – a narrative review. *Ann Lymphoma.* 2021; 5(15): 1–22. DOI: 10.21037/aol-20-52.
28. Spears J., Bharatha A. Differentiation of Enhancing Glioma and Primary Central Nervous System Lymphoma by Texture-Based Machine Learning. *Am J Neuroradiol.* 2024; 38(6): 1145–50.
29. Yamasaki T., Chen T., Hirai T., et al. Classification of Cerebral Lymphomas and Glioblastomas Featuring Luminance Distribution Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013; 2013: 1–10.
30. Baraniskin A., Schroers R. Liquid Biopsy and Other Non-Invasive Diagnostic Measures in PCNSL. *Cancers (Basel).* 2021; 13(2665): 1–10.
31. Sasayama T., Nakamizo S., Nishihara M., et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2012; 14(3): 368–80.
32. Ungureanu A., Le M., Tavernier G., et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma. *J Neurol.* 2021; 268(8): 2890–4. DOI: 10.1007/s00415-021-10453-5.
33. Rubenstein J.L., Wong V.S., Kadoch C., et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood.* 2013; 121(23): 4740–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476333.J.L.R.
34. Yamagishi Y., Sasaki N., Nakano Y., et al. Liquid biopsy of cerebrospinal fluid for MYD88 L265P mutation is useful for diagnosis of central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2021; 112: 4702–10. DOI: 10.1111/cas.15133.
35. Gupta M., Burns E.J., Georgantas N.Z., et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2021; 138(5): 382–6.
18. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023; 7(1): 32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
19. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2024024168.
20. Zhang C., Zhang J., Li L., et al. Refractory lymphoma treated with chimeric antigen receptor T cells combined with programmed cell death-1 inhibitor: A case report. *World J Clin cases.* 2022; 10(21): 7502–9. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i21.7502.
21. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014; 123(4): 486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.The.
22. Chojak R., Koźba M., Karolina G., et al. Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and metaanalysis. *J Neurooncol.* 2022; 160(3): 753–61. DOI: 10.1007/s11060-022-04200-7.
23. Nishihara M., Sasayama T., Kudo H., et al. Morbidity of Stereotactic Biopsy for Intracranial Lesions. *Kobe J Med Sci.* 2010; 56(4): 148–53.
24. Scheichel F., Pinggera D., Popadic B., et al. An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Front Oncol.* 2022; 12(April): 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.884724.
25. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(2): 93–104. DOI: 10.1177/1756285608101222.
26. Feng A., Li L., Huang T., et al. Differentiating glioblastoma from primary central nervous system lymphoma of atypical manifestation using multiparametric magnetic resonance imaging : A comparative study. *Heliyon.* 2023; 9: 1–12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15150.
27. Krebs S., Barasch J.G., Young R.J., et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in primary central nervous system lymphoma – a narrative review. *Ann Lymphoma.* 2021; 5(15): 1–22. DOI:10.21037/aol-20-52.
28. Spears J., Bharatha A. Differentiation of Enhancing Glioma and Primary Central Nervous System Lymphoma by Texture-Based Machine Learning. *Am J Neuroradiol.* 2024; 38(6): 1145–50.
29. Yamasaki T., Chen T., Hirai T., et al. Classification of Cerebral Lymphomas and Glioblastomas Featuring Luminance Distribution Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013; 2013: 1–10.
30. Baraniskin A., Schroers R. Liquid Biopsy and Other Non-Invasive Diagnostic Measures in PCNSL. *Cancers (Basel).* 2021; 13(2665): 1–10.
31. Sasayama T., Nakamizo S., Nishihara M., et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2012; 14(3): 368–80.
32. Ungureanu A., Le M., Tavernier G., et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma. *J Neurol.* 2021; 268(8): 2890–4. DOI: 10.1007/s00415-021-10453-5.
33. Rubenstein J.L., Wong V.S., Kadoch C., et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood.* 2013; 121(23): 4740–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-476333.J.L.R.
34. Yamagishi Y., Sasaki N., Nakano Y., et al. Liquid biopsy of cerebrospinal fluid for MYD88 L265P mutation is useful for diagnosis of central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2021; 112: 4702–10. DOI: 10.1111/cas.15133.
35. Gupta M., Burns E.J., Georgantas N.Z., et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2021; 138(5): 382–6.

Информация об авторах

Королева Дарья Александровна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Щецова Ольга Олеговна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Никulina Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Большаков Иван Владимирович, врач клинико-диагностической лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bolshakov.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

Северина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, врач клинико-диагностической лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Дрокова Дарья Геннадьевна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: drokova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Olga O. Shchetsova, hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Elena E. Nikulina, Research associate, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Ivan V. Bolshakov, Physician, Clinical Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: bolshakov.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

Nataliya A. Severina, Cand. Sci. (Biol.), Physician, Clinical Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Darya G. Drokova, Physician, Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: drokova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

Рыбкина Елена Брониславовна, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rybkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6601-4913>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>.

Яцык Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Федорова Светлана Юрьевна, невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии гемобластозов № 2 ГБУЗ «Московский клинический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Борисова Дарья Владимировна, заведующая подразделением терапевтического лечения макулярной патологии Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Elena B. Rybkina, Physician, Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rybkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6601-4913>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>.

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Svetlana Yu. Fedorova, Neurologist, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in the Setting of Hematologic Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Andrey V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of hemoblastoses No. 2, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, Department of Health of Moscow, Russian Federation,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Darya V. Borisova, Head of the Department of Therapeutic Treatment of Macular Pathology, of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Воскресенская Анна Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, директор Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: prozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

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>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.07.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Anna A. Voskresenskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch, e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Nadezhda A. Pozdeyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Cheboksary Branch, e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

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>

*** Corresponding author**

Received 12 Jul 2024

Accepted 14 Oct 2024

ISSN 0234-5730



9 770234 573007