

ONCOHEMATOLOGY

*Первая линия терапии диффузной
В-крупноклеточной лимфомы*

*Акалабрутиниб в лечении
хронического лимфоцитарного
лейкоза*

*Современные возможности
терапии AL-амилоидоза*

*Иммунологическая безопасность
аллогенных трансфузий
при оказании медицинской
помощи больным с опухолями
системы крови*

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 2026
Том 21 /
Volume 21

Дополните картину жизни пациентов с Пароксизмальной Ночной Гемоглобинурией



БОЛЬШЕ СУШИ
БОЛЬШЕ ПОБЕД
БОЛЬШЕ ОБЪЯТИЙ
БОЛЬШЕ ПРОГУЛОК
БОЛЬШЕ ЖЕЛАНИЙ
БОЛЬШЕ ЛЮБВИ
БОЛЬШЕ АМБИЦИЙ
БОЛЬШЕ КРЕАТИВА
БОЛЬШЕ ИГРЫ НА ГИТАРЕ
БОЛЬШЕ ЖИЗНИ
БОЛЬШЕ СЕМЕЙНЫХ УЖИНОВ
БОЛЬШЕ РАЗВИТИЯ
БОЛЬШЕ РАДОСТЕЙ
БОЛЬШЕ КИНО
БОЛЬШЕ СПОРТА
БОЛЬШЕ СЕМЬИ
БОЛЬШЕ СМЕХА
БОЛЬШЕ МУЗЫКИ
БОЛЬШЕ СПА
БОЛЬШЕ МЕНЯ



Эмпавели® — первый зарегистрированный в России ингибитор С3, действующий на внутрисосудистый и на внесосудистый гемолиз, помогающий бороться с проблемой персистирующей анемии^{1,2}

Результаты клинических исследований Эмпавели® демонстрируют:

- Значимо большее увеличение уровня гемоглобина в сравнении с ингибиторами С5^{*,**,3-6}
- Улучшение клинических результатов лечения: гематологических показателей и симптомов заболевания³⁻⁶
- Самостоятельное подкожное введение позволяет сохранять привычный образ жизни пациента¹

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8 ОХЛП.

* У пациентов с субоптимальным ответом на первую линию патогенетической терапии – терапию ингибитором С5.

** Пэгцетакоплан сравнивали с экулизумабом в прямом сравнительном исследовании; с равулизумабом в непрямом сравнительном исследовании (данные прямых сравнительных исследований с равулизумабом отсутствуют).

1. Государственный реестр лекарственных средств – Дата регистрации препарата Эмпавели® в РФ: 02.06.2023; Листок - вкладыш - информация для пациента. Эмпавели®, 54 мг/мл, раствор для подкожного введения; РУ №ЛП-№(002459)-(ПГ-РУ) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e01b8c2c-a5aa-4d37-b9ec-91a900f7a78f. Дата обращения: 02.10.2024. 2. ОХЛП Эмпавели® №ЛП-№(002459)-(ПГ-РУ) Дата обращения: 02.10.2024. 3. Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Jeff Szer et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2021;384:1028-37. DOI: 10.1056/NEJMoa 2029073/ 4. Risitano AM and de Latour RP. How we'll treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. BJH. 2021; doi:10.1111/bjh.17753. 5. Rachel H. Bhak, Nikita Mody-Patel, Scott B. Bayer, Colin Kunzweiler, Christopher W. Yee, Sanjana Sundaresan, Natalia Swartz, Mei Sheng Duh, Sangeeta Krishnan & Sujata P. Sarda (2021). Comparative effectiveness of Aspaveli® versus ravulizumab in patients with par-oxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison, Current Medical Research and Opinion, 37:11, 1913-1923, doi:10.1080/03007995.2021.1971182. 6. Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Jeff Szer et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2021;384:1028-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073.



ООО «Сведиш Орфан Биовитрум». Юридический адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр. 1, эт. 5, ком. 12
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, оф. 483. Тел.: +7 (495) 748-84-79.

© 2026 Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ)/Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Все права защищены. Sobi и Эмпавели® — товарные знаки «Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ)»/«Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)»

Номер одобрения: PP-33723 Дата одобрения: 26.05.2026

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дарзалекс в 1-й линии — окно в функциональное излечение

- **DVRd: 84% пациентов живы и без прогрессии через 4 года¹, расчетная мВБП 17,1 лет², 75% достигают МОБ (-)^{3,4}**
- **Подкожная форма = оптимизация времени и затрат**



П/к инъекция 3–5 минут
вместо длительных
инфузий⁵



Возможность перехода
на введение 1 раз в месяц
уже через ~ 5,5 месяцев^{5,6}

мВБП — медиана выживаемости без прогрессии; п/к — подкожно. 1. Sonneveld P, et al. EHA 2024 (Abstract No. S201 – oral presentation). Пациенты с ВДММ кандидаты на ауто-ТГСК при использовании полного протокола Perseus DVRd > DR. 2. Sonneveld P, et al. Oral presentation at: The European Myeloma Network (EMN) meeting. April 10–12, 2025, Abstract B04, Пациенты с ВДММ кандидаты на ауто-ТГСК при использовании полного протокола Perseus DVRd > DR. 3. Sonneveld P, et al. N Engl J Med. 2024;390:301–313. 4. Rodriguez-Otero P, et al. Presented at: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 31–June 4, 2024. #7502. Высокая частота устойчивого МОБ (-) статуса с дополнительной оптимизацией в ходе поддерживающей терапии: 65% через 12 мес → 75% через 36 мес. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс ЛП-№(010091)-(PF-RU) от 27.11.2025. 6. Usmani S. Z. et al. Nat. Med. 2025; 31 (4): 1195–1202.

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2. Тел./факс: (495) 755-83-57/58. www.jnj.ru. Дата подготовки материала: февраль 2026 г. СР-555555.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Для получения информации о способе применения препарата Дарзалекс, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата. Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-№(010091) – (PF-RU) от 27.11.2025.

Реклама.



Научная, справочная и методическая литература

в сотрудничестве с ведущими врачами РФ
и экспертами в медицинской тематике

Печатные издания:

15 научно-практических
рецензируемых
журналов (ВАК и Scopus)

9 газет для врачей
различных
специальностей

- книги и монографии
- справочники
- клинические
рекомендации
- методические указания

Цифровые медиа:

- <https://abvpress.ru/>
- <https://www.medvedomosti.media/>
- <https://netoncology.ru/>
- Мобильное приложение



<https://abvpress.ru>



abv@abvpress.ru

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

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

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

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

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://oncohematology.abvpress.ru>

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

Адрес редакции: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор В.А. Пржигоцкий
Корректор Т.Н. Помилуйко

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

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

Руководитель проекта
Н.В. Мальшева,
+7 (916) 123-26-31,
n.malysheva@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-36928
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

2^{ТОМ 21}
'26

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)
Онкогематология. 2026.

Том 21. № 2. 1–136.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42167.

Отпечатано в типографии «Фотобук
Маркетинг». 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, 14, стр. 1.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://oncohematology.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., профессор, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии микологии и противомикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом кооперированных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию RASSC (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Петрова Галина Дмитриевна, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алейникова Ольга Витальевна, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, заведующая отделом по реализации национальных и международных проектов в детской гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гривцова Людмила Юрьевна, к.м.н., д.б.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Дубровин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, отдел ядерной медицины Детского исследовательского госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США)

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

Карачунский Александр Исаакович, д.м.н., профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Криволапов Юрий Александрович, д.м.н., профессор, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной работе и образованию, заведующая отделом химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Минков Милен, д.м.н., доцент, заведующий Клиникой педиатрии и подростковой медицины с отделением неонатологии больницы Rudolfstiftung (Вена, Австрия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., руководитель дневного стационара городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Мемориального онкологического центра Слоуна – Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник Гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог госпиталя (Москва, Россия)

Румянцев Юлия Васильевна, д.м.н., доцент, заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог, онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

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

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Республики Беларусь, член Комитета по трансплантологии Совета Европы (CD-P-TO) и Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга (Минск, Республика Беларусь)

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

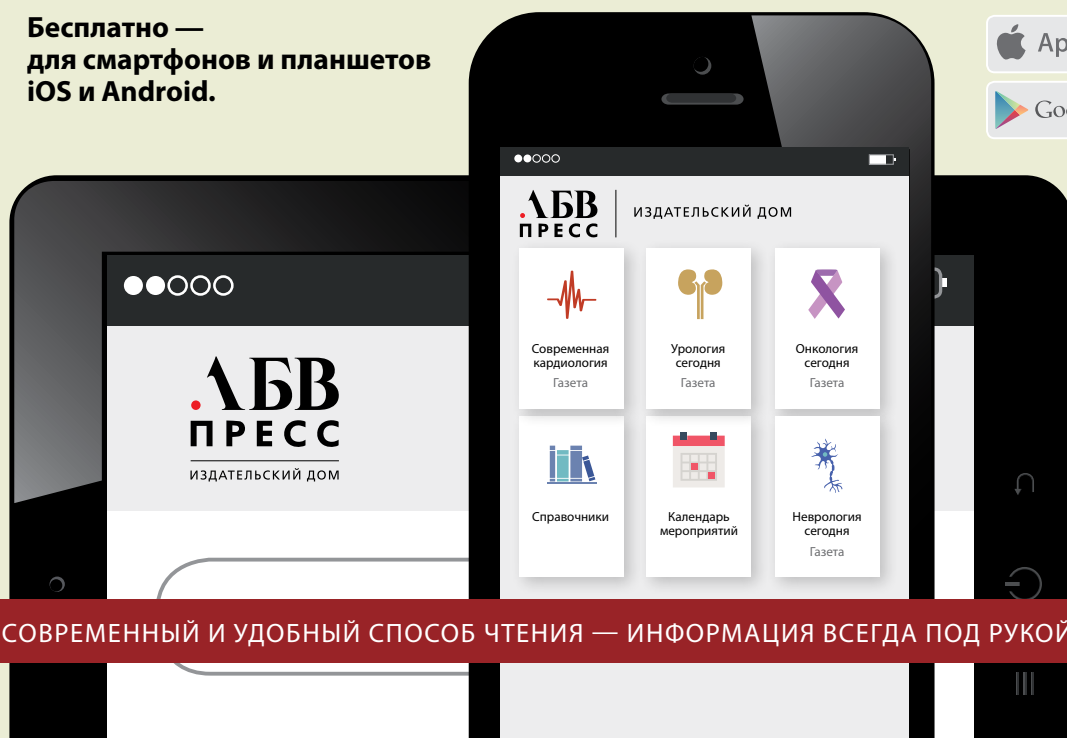
МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

-
- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

**Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.**



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

The journal "Oncohematology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact

factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

ONCOHEMATOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://oncohematology.abvpress.ru>

The main purpose of the Oncohematology journal is to publish up-to-date information on clinical, experimental and fundamental scientific research, diagnostics and treatment options, as well as other materials on all relevant issues in oncohematology.

The journal's objectives are to inform various specialists who provide advisory and therapeutic assistance to patients with oncohematological diseases about current advances, including the latest methods for the diagnosis and treatment of malignant blood diseases. The journal is an interdisciplinary scientific publication uniting doctors of various specialties – hematologists, oncologists, surgeons, radiation therapists, intensive care specialist, pathologists, molecular biologists etc. – to form an interdisciplinary therapy approach in order to improve the treatment efficacy of patients with hematological malignancies.

FOUNDED IN 2005

2 Vol. 21
'26

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor V.A. Przhigotskiy
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Project Manager N.V. Malysheva,
+7 (916) 123-26-31, n.malysheva@abvpress.ru
*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,*

*Information Technologies, and Mass
Media (ПН No. ФС77-36928
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkogematologiya".
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 2413-4023 (Online)
ISSN 1818-8346 (Print)

Onkogematologiya. 2026. Volume 21.
No. 2. 1–136.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2026
Pressa Rossii catalogue index: 42167.
Printed in the printing house "Photobook
Marketing" 107023, Russia, Moscow,
Elektrozavodskaya str., 14, building 1
3,000 copies. Free distribution.
<http://oncohematology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uss, Anatoly L., MD, DSc (Med.), Professor, Chief Hematologist of Ministry of Health of the Republic of Belarus; Member of Transplantology Committee of the Council of Europe (CD-P-TO) and European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT); Head of Republican Center for Hematology and Bone Marrow Transplantation (Minsk, Republic of Belarus)

Fechina, Larisa G., MD, PhD, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology at Regional Children’s Clinical Hospital No. 1; Head of the Center for Children’s Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях, С.М. Гаджиева, Е.Н. Мисюрина, В.В. Птушкин, М.С. Орлова, Д.В. Лебедев, Е.И. Баканева, П.С. Чернова, Д.Д. Степошина, С.И. Гейдарова, А.А. Ахмадеева, К.Х. Акаева, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, Г.А. Дудина, Н.Г. Чернова, А.В. Некрасова, Т.А. Семина, М.А. Лысенко

Первая линия противоопухолевой терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы: результаты анализа Московского онкологического регистра в период с 2022 по 2025 г. 14

И.В. Морозова, В.И. Бахтина, О.В. Березина, С.А. Волкова, Н.Н. Глонина, А.И. Исхакова, Т.А. Митина, Т.И. Поспелова, А.В. Пройдаков, В.В. Турецкова, Т.В. Шелехова, М.А. Павленко, Е.А. Никитин

Реальная клиническая практика применения акалабрутиниба при хроническом лимфоцитарном лейкозе в России: промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования 25

Е.Н. Кодрул, С.А. Волченков, Л.В. Филатова, А.А. Ломазов, А.Л. Муравцева, И.В. Ишматова, А.А. Зверькова, Н.С. Колупаев, А.О. Елисеева, С.С. Елхова, Л.А. Крамынин, А.Г. Колготина, Т.Ю. Семизлазова, И.С. Зюзгин

Современные возможности терапии рецидивов и рефрактерных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы: обзор литературы и описание клинического случая. 39

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕХИ ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Гальцева, А.Б. Винникова, А.Е. Грачев, А.А. Куликов, Ю.А. Цой, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, С.М. Куликов, С.Э. Старченко, Н.А. Северина, Е.Е. Никулина, А.Б. Сударики, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова

Мониторинг минимальной остаточной болезни методами многоцветной проточной цитометрии и аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на мутацию p.L265P гена MYD88 у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема 53

С.Г. Захаров, Т.А. Митина, А.В. Захарова, Н.А. Демакова, Ю.Б. Черных, К.А. Белоусов, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова

Эффективность аватромбопага у пациентов с иммунной тромбоцитопенией 64

М.Н. Финякина, О.Ф. Никулина, И.В. Гальцева, И.И. Мулина, З.А. Очирова, М.Н. Савинцева, Е.А. Лукина

Опыт применения пэгцетакоплауна у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и субоптимальным ответом на терапию C5-ингибиторами 71

Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.А. Ахобеков, Ф.М. Аббасбейли, З.З. Иванова, М.М. Давыдов

Особенности диагностики и подходы к терапии AL-амилоидоза. Обзор литературы и клиническое наблюдение 80

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

С.В. Семочкин, А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, В.В. Лунин, А.А. Тарасенкова, М.И. Ахмедов, И.В. Черкашина, Л.С. Хайруллина, Е.Р. Немцова, Ю.Б. Венедиктова, А.А. Феденко, А.Д. Каприн

Непосредственные и отдаленные результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена (2020–2025). 92

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*С.Б. Мухаммадиев, С.С. Асиров, К.А. Олимжонов, Г.З. Махмадалиева, А.А. Каюмов,
Э.Д. Исхаков, М.Ю. Дроков*

**Предварительные результаты эскалационной стратегии антибактериальной терапии
у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
в раннем посттрансплантационном периоде. Ретроспективное исследование
одного центра 105**

*Ю.В. Моор, Н.В. Просвирина, Т.Н. Бабаева, Н.В. Скворцова,
К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова*

**Особенности обеспечения иммунологической безопасности аллогенных трансфузий
при оказании медицинской помощи онкогематологическим пациентам 116**

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

С.О. Шкитин, У.Л. Джулакян, А.В. Березников, М.Д. Ефимов

**Модели организации и способы оплаты медицинской помощи пациентам
со злокачественными новообразованиями и анемией за счет средств обязательного
медицинского страхования 125**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

**Информационное письмо о реальном клиническом опыте применения пэгцетакопла
при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. 133**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 136

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: TREATMENT

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh, S.M. Gadzhieva, E.N. Misyurina, V.V. Ptushkin, M.S. Orlova, D.V. Lebedev, E.I. Bakaneva, P.S. Chernova, D.D. Steposhina, S.I. Geydarova, A.A. Akhmadeeva, K.Kh. Akaeva, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, G.A. Dudina, N.G. Chernova, A.V. Nekrasova, T.A. Semina, M.A. Lysenko

First-line antitumor therapy for diffuse large B-cell lymphoma: results of the Moscow oncology registry analysis from 2022 to 2025 14

I.V. Morozova, V.I. Bakhtina, O.V. Berezina, S.A. Volkova, N.N. Glonina, A.I. Iskhakova, T.A. Mitina, T.I. Pospelova, A.V. Proydakov, V.V. Turetskova, T.V. Shelekhova, M.A. Pavlenko, E.A. Nikitin

Real-world clinical practice of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia in Russia: interim results of a prospective observational study 25

E.N. Kodrul, S.A. Volchenkov, L.V. Filatova, A.A. Lomazov, A.L. Muravtseva, I.V. Ishmatova, A.A. Zverkova, N.S. Kolupaev, A.O. Eliseeva, S.S. Elkhova, L.A. Kramynin, A.G. Kolgotina, T.Yu. Semiglazova, I.S. Zyuzgin

Current treatment options for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: literature review and clinical case 39

NEW DIRECTIONS, DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES, AND TREATMENT ADVANCES

I.V. Galtseva, A.B. Vinnikova, A.E. Grachev, A.A. Kulikov, Yu.A. Tsoy, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, S.M. Kulikov, S.E. Starchenko, N.A. Severina, E.E. Nikulina, A.B. Sudarikov, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova

Minimal residual disease monitoring using multicolor flow cytometry and allele-specific polymerase chain reaction for the MYD88 gene p.L265P mutation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. 53

S.G. Zakharov, T.A. Mitina, A.V. Zakharova, N.A. Demakova, Yu.B. Chernykh, K.A. Belousov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova

Efficacy of avatrombopag in patients with immune thrombocytopenia 64

M.N. Finyakina, O.F. Nikulina, I.V. Galtseva, I.I. Mulina, Z.A. Ochirova, M.N. Savintseva, E.A. Lukina

Experience with pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to C5 inhibitor therapy 71

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, A.A. Akhobekov, F.M. Abbasbeyli, Z.Z. Ivanova, M.M. Davydov

Diagnostic features and treatment approaches for AL amyloidosis: a literature review and clinical case report 80

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

S.V. Semochkin, A.M. Chervontseva, M.A. Vernyuk, V.V. Lunin, A.A. Tarasenkova, M.I. Akhmedov, I.V. Cherkashina, L.S. Khayrullina, E.R. Nemtsova, Yu.B. Venediktova, A.A. Fedenko, A.D. Kaprin

Immediate and late results of autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (2020–2025). 92

SUPPORTIVE THERAPY ASPECTS

*S.B. Mukhammadiev, S.S. Asilov, K.A. Olimzhonov, G.Z. Makhmadalieva, A.A. Kayumov,
E.D. Iskhakov, M. Yu. Drokov*

Preliminary results of antibacterial therapy escalation strategy in the early posttransplant period in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective study from a single center. 105

Yu.V. Moor, N.V. Prosvirina, T.N. Babaeva, N.V. Skvortsova, K.V. Khalzov, T.I. Pospelova

Features of ensuring the immunological safety of allogeneic transfusions in patients with hematological malignancies 116

THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH BLOOD DISEASES

S.O. Shkitin, H.L. Julhakyan, A.V. Bereznikov, M.D. Efimov

Models of organization and methods of payment for medical care for patients with malignant neoplasms and anemia at the expense of compulsory medical insurance 125

INFORMATION LETTER

Information letter on real-world clinical experience with pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 133

INFORMATION FOR AUTHORS 136

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-14-24>

Первая линия противоопухолевой терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы: результаты анализа Московского онкологического регистра в период с 2022 по 2025 г.

М.А. Мингалимов¹⁻³, Е.А. Барях¹⁻⁴, С.М. Гаджиева⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, В.В. Птушкин⁶, М.С. Орлова², Д.В. Лебедев¹, Е.И. Баканева², П.С. Чернова², Д.Д. Степошина², С.И. Гейдарова², А.А. Ахмадеева¹, К.Х. Акаева², Т.Н. Толстых¹⁻³, Т.С. Чуднова¹⁻³, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева^{1,3}, Л.Т. Шимановская¹, Е.Н. Зотина¹⁻³, А.Б. Макешова¹⁻³, Г.А. Дудина⁷, Н.Г. Чернова^{4,8}, А.В. Некрасова⁵, Т.А. Семина⁵, М.А. Лысенко¹

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

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

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

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

⁵ГБУЗ г. Москвы «Центр мониторинга и развития медицинской помощи города Москвы»; Россия, 123022 Москва, Большой Предтеченский пер., 15/8, стр. 1;

⁶ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁷ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

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

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Цель исследования – оценка структуры и эффективности терапии впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) у взрослых в рамках реальной клинической практики по данным Московского онкологического регистра.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 1060 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ из Московского онкологического регистра, которые получали лечение с 2022 по 2025 г. в рамках практического здравоохранения г. Москвы. Медиана возраста составила 69 лет. Превалировали пациенты старшей возрастной группы (60,4 %), с распространенными стадиями заболевания (70 %), non-GCB-подтипами (60 %), высоким риском по международному прогностическому индексу (67 %). Из всех включенных в исследование пациентов иммунохимиотерапию по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) получили 62,1 %; R-DA-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин) – 12,6 %; интенсивные схемы – 2,6 %; R-miniCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон в редуцированных дозах) – 14,7 %; RB (ритуксимаб, бендамустин) или R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) – 7,8 %.

Результаты. В общей когорте пациентов ($n = 1060$) частота объективного ответа составила 79,7 % ($n = 845$). Полного метаболического ответа достигли 66,4 % ($n = 704$) больных. Частота полных ответов варьировала в зависимости от режима терапии: в группе R-CHOP она составила 68,4 % ($n = 451$), при использовании R-DA-EPOCH – 69,4 % ($n = 93$), на фоне интенсивных схем – 89,3 % ($n = 25$). Среди пациентов, получавших R-miniCHOP, полный ответ достигнут в 62,2 % ($n = 97$) случаев, тогда как в группе RB/R-CVP этот показатель был наименьшим и составил 45,8 % ($n = 38$). При медиане времени наблюдения 24 мес 2-летняя общая выживаемость в общей группе составила 70 % (95 % доверительный интервал 67–73), 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 44 % (95 % доверительный интервал 40–48).

Заключение. Результаты анализа эффективности 1-й линии терапии ДВКЛ свидетельствуют о неудовлетворительных результатах лечения, особенно в группе высокого риска раннего прогрессирования. Нами предполагается, что биологически ориентированная противоопухолевая терапия, основанная на идентифицированном генотипе опухоли,

представляется наиболее перспективным и научно обоснованным клиническим подходом для пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, рутинная клиническая практика, эффективность противоопухолевой иммунохимиотерапии, регистр пациентов

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Гаджиева С.М. и др. Первая линия противоопухолевой терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы: результаты анализа Московского онкологического регистра в период с 2022 по 2025 г. Онкогематология 2026;21(2):14–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-14-24>

First-line antitumor therapy for diffuse large B-cell lymphoma: results of the Moscow oncology registry analysis from 2022 to 2025

M.A. Mingalimov¹⁻³, E.A. Baryakh¹⁻⁴, S.M. Gadzhieva⁵, E.N. Misyurina^{1,2}, V.V. Ptushkin⁶, M.S. Orlova², D.V. Lebedev¹, E.I. Bakaneva², P.S. Chernova², D.D. Steposhina², S.I. Geydarova², A.A. Akhmadeeva¹, K.Kh. Akaeva², T.N. Tolstykh¹⁻³, T.S. Chudnova¹⁻³, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva^{1,3}, L.T. Shimanovskaya¹, E.N. Zotina¹⁻³, A.B. Makeshova¹⁻³, G.A. Dudina⁷, N.G. Chernova^{4,8}, A.V. Nekrasova⁵, T.A. Semina⁵, M.A. Lysenko¹

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

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

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

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵Moscow Center for Monitoring and Development of Medical Care; Build. 1, 15/8 Bolshoy Predtechensky Pereulok, Moscow 123022, Russia;

⁶Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

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

Contacts: Marat Albertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Aim. To evaluate the structure and effectiveness of therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults in real clinical practice according to the Moscow Oncology Registry data.

Materials and methods. Data from 1060 patients with newly diagnosed DLBCL from the Moscow Oncology Registry who received treatment from 2022 to 2025 in a Moscow healthcare setting were retrospectively analyzed. The median age was 69 years. The majority of patients were in the older age group (60.4 %), with advanced disease stages (70 %), non-GCB subtypes (60 %), and high risk according to the international prognostic index (67 %). Of all patients included, 62.1 % received immunochemotherapy according to the R-CHOP program (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone), 12.6 % received R-DA-EPOCH (rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin), 2.6 % received intensive regimens, 14.7 % received R-miniCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone in reduced doses), 7.8 % received RB (rituximab, bendamustine) or R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone).

Results. In the overall patient cohort ($n = 1060$), the objective response rate was 79.7 % ($n = 845$). Complete metabolic response was achieved by 66.4 % ($n = 704$) of patients. The complete response rate varied depending on the treatment regimen: in the R-CHOP group it was 68.4 % ($n = 451$), when using R-DA-EPOCH – 69.4 % ($n = 93$), intensive regimens – 89.3 % ($n = 25$). Among patients receiving R-miniCHOP, complete response was achieved in 62.2 % ($n = 97$) of cases, while in the RB/R-CVP group this rate was the lowest and amounted to 45.8 % ($n = 38$). With a median follow-up of 24 months, the 2-year overall survival in the total group was 70 % (95 % confidence interval 67–73), and the 2-year progression-free survival was 44 % (95 % confidence interval 40–48).

Conclusion. Results of first-line DLBCL therapy efficacy analysis indicate unsatisfactory treatment outcomes, particularly in the high-risk group for early progression. We suggest that biologically targeted antitumor therapy based on the identified tumor genotype represents the most promising clinical approach for patients with newly diagnosed DLBCL.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, routine clinical practice, efficacy of antitumor immunochemotherapy, patient registry

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Gadzhieva S.M. et al. First-line antitumor therapy for diffuse large B-cell lymphoma: results of the Moscow oncology registry analysis from 2022 to 2025. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(2):14–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-14-24>

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — гетерогенное по иммунобиологическим характеристикам лимфоидное новообразование [1]. Согласно эпидемиологическим данным, ДВКЛ занимает лидирующую позицию среди В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [2, 3]. Заболеваемость составляет в среднем до 5 случаев на 100 тыс. населения [4]. Кроме того, в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости ДВКЛ практически во всем мире, достигая наиболее высоких темпов в странах Азии и Восточной Европы [2, 5]. По данным Департамента здравоохранения г. Москвы, на конец 2025 г. под диспансерным наблюдением состоят 3874 пациента с ДВКЛ, что подчеркивает высокую медико-социальную значимость данного заболевания для столичного региона.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома остается потенциально курабельным онкогематологическим заболеванием, долгосрочный прогноз напрямую зависит от эффективности индукционной терапии [6]. Несмотря на стремительное развитие инновационных технологий, позволяющих детально охарактеризовать биологический профиль данной опухоли, принятым стандартом терапии впервые диагностированной ДВКЛ, согласно отечественным и международным рекомендациям, остается иммунохимиотерапия по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) [4, 7]. Однако результаты данной терапевтической опции признаются неудовлетворительными, поскольку частота первичной резистентности и ранних рецидивов достигает 40–50 % [8]. Таким образом, данная программная иммунохимиотерапия обладает ограниченным куративным потенциалом, особенно в контексте ДВКЛ высокого риска раннего прогрессирования.

В доступных источниках литературы преобладают данные в основном научно-исследовательских центров, в то время как эффективность лечения впервые диагностированной ДВКЛ в условиях практического здравоохранения представлена ограниченно. К наиболее значимым отечественным работам, в которых отражена эффективность терапии в практическом здравоохранении, относятся данные популяционного анализа ДВКЛ в Волгоградской области и опыт Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 [9, 10].

Цель исследования — оценка структуры и эффективности лечения впервые диагностированной ДВКЛ в рамках практического здравоохранения г. Москвы.

Материалы и методы

В настоящее ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование включены 1060 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, получившие лечение в период 2022–2025 гг. в условиях гематологического стационара Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52, Мос-

ковского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина, Московского многопрофильного центра «Коммунарка» и Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова.

Диагноз ДВКЛ верифицирован по результатам иммуноморфологического исследования биоптата опухоли в соответствии с критериями пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) и отечественными клиническими рекомендациями [1, 4]. Стадирование заболевания осуществляли по критериям классификации Ann Arbor в модификации Lugano [11]. При оценке ответа на противоопухолевую терапию руководствовались международными критериями Lugano [11].

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Распределение ключевых клинико-биологических параметров в зависимости от клинического центра приведено в табл. 2. Данные о статусе пациентов актуализированы по состоянию на конец ноября 2025 г. Медиана времени наблюдения в общей когорте пациентов составила 24 мес.

Медиана возраста пациентов составила 69 (20–98) лет. Подавляющее большинство пациентов были с распространенными стадиями заболевания (70 %), высоким риском по международному прогностическому индексу (3–5 баллов; 67 %) и non-GCB-подтипом (60 %). Согласно данным Московского онкологического регистра, преобладающее число пациентов (62,1 %) на этапе индукции ремиссии получили иммунохимиотерапию по программе R-CHOP, тогда как R-miniCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон в редуцированных дозах) — 14,7 %; R-DA-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) — 12,6 %; неантрациклинсодержащие схемы (RB (ритуксимаб, бендамустин), R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон)) — 7,8 %; интенсивные протоколы терапии (R-mNHL-BFM-90 (ритуксимаб, метотрексат, цитарабин, ифосфамид, этопозид, доксорубин, винкристин, дексаметазон, циклофосфамид), R-CODOX-M/R-IVAC (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубин, метотрексат, ифосфамид, этопозид, цитарабин)) — 2,6 %.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. В рамках описательной статистики количественные показатели представлены медианой, а также межквартильным разбросом. Категориальные показатели представляли частотой и процентами.

Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ)

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 1060)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n = 1060)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	69 (20–98)
Возраст >65 лет, n (%) Age >65 years, n (%)	641 (60,4)
Сумма баллов по шкале ECOG ≥ 2 , n (%) ECOG score ≥ 2 , n (%)	510 (48)
Число мужчин, n (%) Number of men, n (%)	526 (49,6)
Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014), n (%): Ann Arbor stage (Lugano modification, 2014), n (%): I–II III–IV	315 (30) 745 (70)
Иммуновариант, n (%): Immunovariant, n (%): GCB non-GCB	419 (40) 641 (60)
Риск по международному прогностическому индексу (баллы), n (%): Risk according to the international prognostic index (score), n (%): низкий (0–2) low (0–2) высокий (3–5) high (3–5)	355 (33) 705 (67)
Схема терапии 1-й линии, n (%): First-line treatment regimen, n (%): R-CHOP R-DA-EPOCH интенсивные схемы intensive regimens R-miniCHOP другие (RB/R-CVP) other (RB/R-CVP)	659 (62,1) 134 (12,6) 28 (2,6) 156 (14,7) 83 (7,8)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. Here and in table 2: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

использовали метод Каплана–Майера. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от даты инициации терапии до дня летального исхода по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты инициации терапии до прогрессирования, развития рецидива или летального исхода по любой причине.

Результаты

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на конец ноября 2025 г.

Непосредственная эффективность противоопухолевого лечения при учете всех его вариантов и в зависимости от программы иммунохимиотерапии представлена в табл. 3.

В общей когорте пациентов (n = 1060) 2-летняя ВБП составила 44 % [95 % доверительный интервал (ДИ) 40–48] (медиана ВБП – 17 мес [95 % ДИ 14–21]); 2-летняя ОВ – 70 % [95 % ДИ 67–73] (медиана ОВ на момент анализа данных не достигнута) (рис. 1).

В группе низкого риска по международному прогностическому индексу 2-летняя ВБП составила 80 % [95 % ДИ 75,0–85,7], ОВ – 90 % [95 % ДИ 87–94]; в группе высокого риска аналогичные показатели составили 27 % [95 % ДИ 22–31] и 60 % [95 % ДИ 56–64] соответственно (рис. 2).

При анализе 2-летней ВБП и ОВ в зависимости от иммуноварианта ДВКЛ получены следующие результаты: в когорте GCB-подтипа показатели выживаемости составили 61 % [95 % ДИ 55–66] и 78 % [95 % ДИ 74–83]; в группе non-GCB-подтипа – 32 % [95 % ДИ 27–37] и 64 % [95 % ДИ 60–69] соответственно (рис. 3).

При анализе показателей 2-летней ОВ и ВБП в зависимости от клинического центра значимых различий не выявлено (p > 0,05 для обоих показателей): для ММНКЦ им. С.П. Боткина – 68 и 44 %; для МКНИЦ Больница 52 – 67 и 48 %; для МНКЦ им. А.С. Логинова – 71 и 37 %; для ММКЦ «Коммунарка» – 76 и 47 % соответственно (рис. 4).

Поскольку R-CHOP и R-DA-EPOCH рассматриваются как основные терапевтические опции лечения ДВКЛ в рамках реальной клинической практики, отдельно проведен сравнительный анализ отдаленных результатов (табл. 4). Эффективность лечения оценивали в 3 когортах пациентов: общей группе, а также в подгруппах больных non-GCB-подтипом ДВКЛ с высоким риском по международному прогностическому индексу, ассоциированных с наибольшей вероятностью раннего прогрессирования.

Обсуждение

Представленная в настоящем исследовании когорта пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ является наиболее крупной в современной отечественной литературе и отражает опыт лечения данного заболевания в условиях реальной клинической практики г. Москвы. Результаты анализа эффективности 1-й линии терапии ДВКЛ в условиях реальной клинической практики базируются на данных Московского онкологического регистра, что представляет особую ценность в связи с ограниченностью ранее опубликованных статистических сведений. В представленной работе изучались непосредственная эффективность и отдаленные результаты по показателям 2-летней ВБП и ОВ у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ как в общей когорте, так и отдельно в прогностически неблагоприятных группах, ассоциированных с высоким риском прогрессирования.

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от клинического центра

Table 2. Characteristics of patients depending on the clinical center

Показатель Parameter	МКНИЦ Больница 52 (n = 167) MCRC Hospital 52 (n = 167)	ММНКЦ им. С.П. Боткина (n = 328) Botkin Hospital (n = 328)	ММКЦ «Комму- нарка» (n = 284) ММСС «Kommunarka» (n = 284)	МКНИЦ им. А.С. Логинова (n = 281) A.S. Loginov MCRC (n = 281)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70 (20–98)	69 (21–96)	70 (21–95)	67 (21–97)
Возраст >65 лет, n (%) Age >65 years, n (%)	105 (63)	199 (61)	184 (65)	152 (54)
Сумма баллов по шкале ECOG ≥2, n (%) ECOG score ≥2, n (%)	93 (56)	146 (44,5)	126 (44)	145 (52)
Стадия по Ann Arbor (модифика- ция Lugano, 2014), n (%): Ann Arbor stage (Lugano modification, 2014), n (%): I–II III–IV	55 (33) 112 (67)	102 (31) 226 (69)	87 (31) 197 (69)	71 (25) 210 (75)
Иммуновариант, n (%): Immunovariant, n (%): GCB non-GCB	64 (38) 103 (62)	119 (36) 209 (64)	114 (40) 170 (60)	122 (43) 159 (57)
Риск по международному прогно- стическому индексу (баллы), n (%): Risk according to the international prognostic index (score), n (%): низкий (0–2) low (0–2) высокий (3–5) high (3–5)	55 (33) 112 (67)	116 (35) 212 (65)	97 (34) 187 (66)	87 (31) 194 (69)
Схема терапии 1-й линии, n (%): First-line treatment regimen, n (%): R-CHOP R-DA-EPOCH интенсивные схемы intensive regimens R-miniCHOP RB/R-CVP	107 (63) 20 (12) 3 (2) 29 (17) 8 (6)	239 (73) 16 (5) 8 (2) 37 (11) 28 (9)	145 (51) 68 (24) 4 (1) 58 (20) 9 (4)	168 (60) 30 (11) 13 (5) 32 (11) 38 (13)

Таблица 3. Эффективность противоопухолевого лечения в общей группе пациентов и в зависимости от программы иммунохимиотерапии, %

Table 3. Efficiency of antitumor therapy in the total group and depending on the immunochemotherapy program, %

Клинический исход Clinical outcome	Общая группа (n = 1060) Total group (n = 1060)	R-CHOP (n = 659)	R-DA- EPOCH (n = 134)	Интенсивные схемы (n = 28) Intensive regimens (n = 28)	R-miniCHOP (n = 156)	RB/R-CVP (n = 83)
Объективный ответ Objective response	79,72	80,12	85,82	92,86	80,13	61,45
Полный метаболический ответ Complete metabolic response	66,42	68,44	69,40	89,29	62,18	45,78
Частичный метаболический ответ Partial metabolic response	13,30	11,68	16,42	3,57	17,95	15,66
Прогрессирование Progression	20,28	19,88	14,18	7,14	19,87	38,55

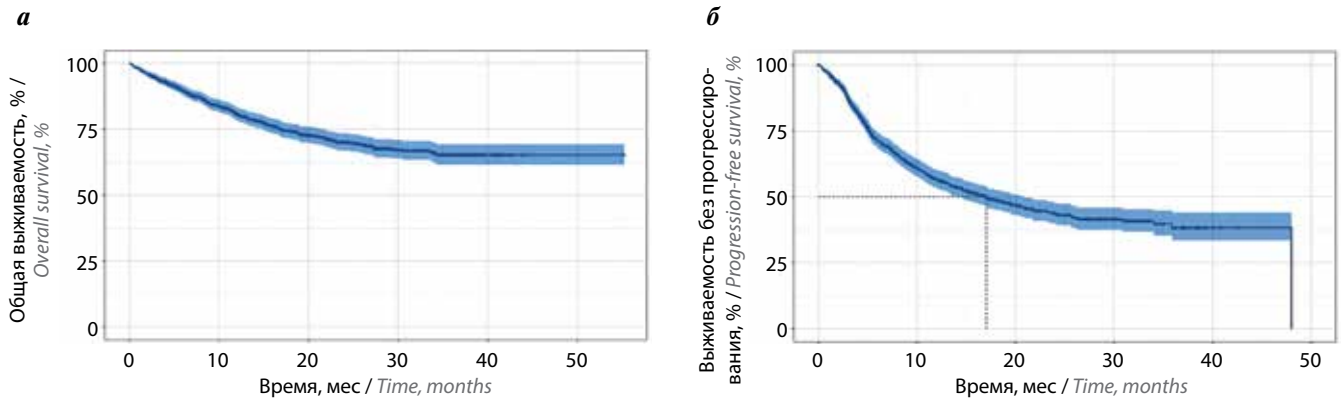


Рис. 1. Двухлетняя общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) в общей группе пациентов
Fig. 1. 2-year overall survival (a) and progression-free survival (b) in the total group

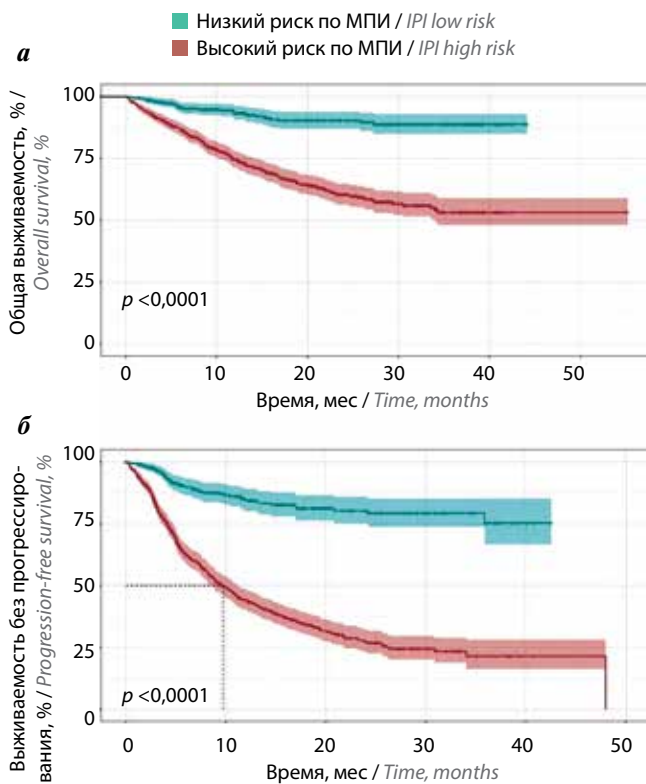


Рис. 2. Двухлетняя общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) в зависимости от группы риска по международному прогностическому индексу (МПИ)
Fig. 2. 2-year overall survival (a) and progression-free survival (b) depending on the international prognostic index (IPI) risk group

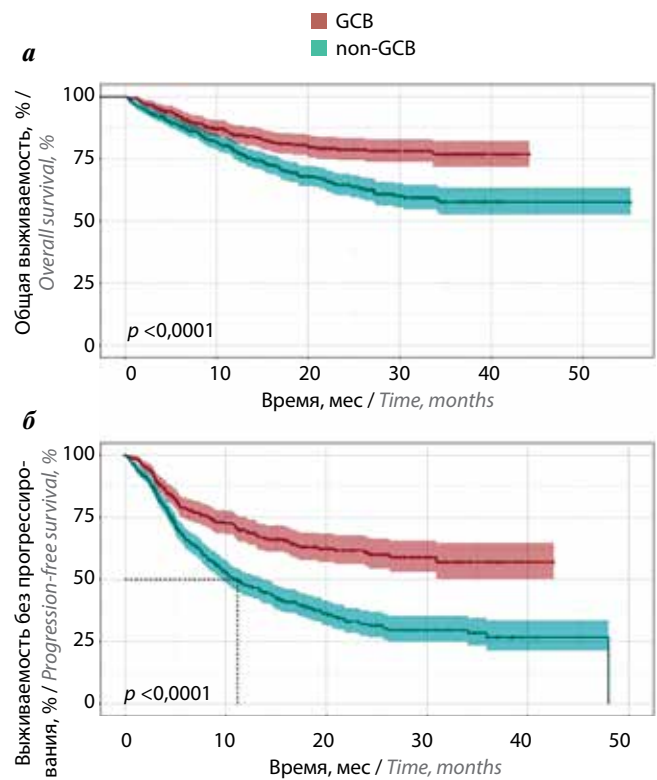


Рис. 3. Двухлетняя общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) в зависимости от иммуноварианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы
Fig. 3. 2-year overall survival (a) and progression-free survival (b) depending on the immunovariant of diffuse large B-cell lymphoma

Медиана возраста составила 69 лет, что согласуется с данными зарубежных национальных и популяционных регистров [12, 13].

В представленной когорте практически все пациенты получили противоопухолевую терапию в соответствии с актуальными национальными и международными клиническими рекомендациями ($n = 977$; 92 %). Несмотря на то что до 8 % больных получили неантрациклинсодержащие схемы терапии, такие как

RB и R-CVP, которые рассматриваются как субоптимальные для достижения полных ответов при ДВКЛ, в настоящем исследовании данные схемы использовались у пациентов с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний или при абсолютных противопоказаниях к кардиотоксичным противоопухолевым агентам. Подобный подход согласуется с данными современной литературы, которые демонстрируют клиническую обоснованность применения этих схем

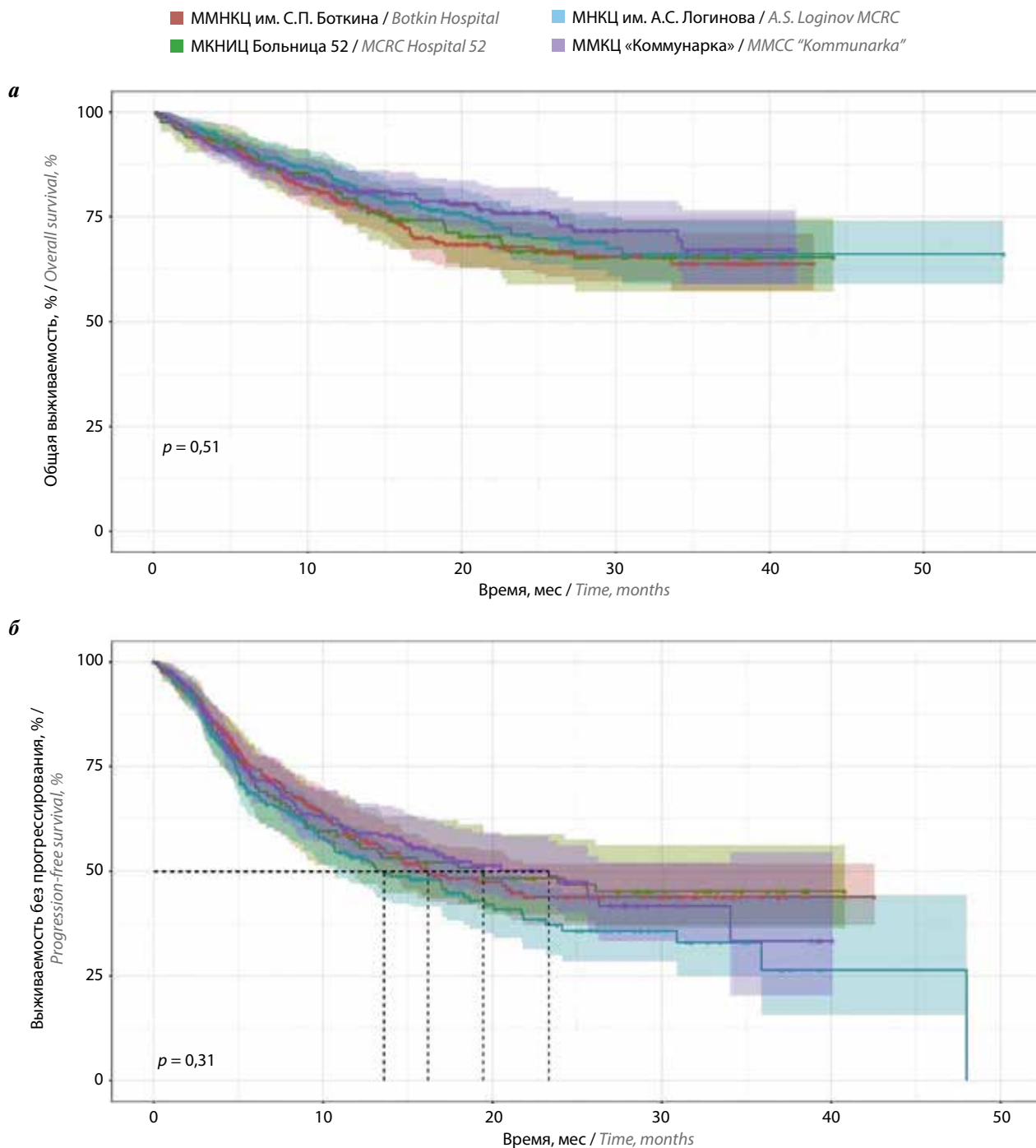


Рис. 4. Двухлетняя общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) в зависимости от клинического центра
Fig. 4. 2-year overall survival (a) and progression-free survival (b) by clinical center

в качестве альтернативы у такой сложной категории пациентов [14–16].

Результаты анализа непосредственной эффективности различных вариантов 1-й линии терапии показали практически идентичную сопоставимость с результатами ключевых клинических исследований [14, 17–20]. Отдельного внимания заслуживает высокая эффективность интенсивных блоковых схем лечения с частотой достижения полного метаболического от-

вета до 90 %. Несмотря на такие впечатляющие результаты, ввиду малого размера выборки (2,6 %) детальный анализ эффективности терапии не проводили. Согласно данным литературы, применение интенсивных протоколов целесообразно в отобранной группе молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза ввиду значимой токсичности [20, 21].

Немаловажным аспектом является оценка выживаемости в зависимости от клинического центра:

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа показателей 2-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) между R-CHOP и R-DA-EPOCH в общей группе пациентов и в подгруппах высокого риска раннего прогрессирования
Table 4. Comparative analysis of 2-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between R-CHOP and R-DA-EPOCH in the total group and in high-risk subgroups of early progression

Группа Group	Двухлетняя ВБП [95 % ДИ], % 2-year PFS [95 % CI], %	p; ОР [95 % ДИ] p; OR [95 % CI]	Двухлетняя ОВ [95 % ДИ], % 2-year OS [95 % CI], %	p; ОР [95 % ДИ] p; OR [95 % CI]
Общая когорта: Total group: R-CHOP (n = 659) R-DA-EPOCH (n = 134)	45 [41–50] 54 [44–65]	0,9; 1,02 [0,75–1,39]	72 [68–76] 82 [75–90]	0,27; 0,78 [0,50–1,23]
Группа высокого риска по МПИ: IPI high-risk group: R-CHOP (n = 415) R-DA-EPOCH (n = 84)	27 [22–33] 41 [30–57]	0,63; 0,93 [0,67–1,29]	62 [57–67] 73 [63–85]	0,45; 0,84 [0,53–1,35]
Non-GCB-подтип: Non-GCB subtype: R-CHOP (n = 399) R-DA-EPOCH (n = 78)	30 [26–35] 46 [35–57]	0,64; 0,92 [0,63–1,33]	65 [60–69] 79 [70–88]	0,2; 0,7 [0,4–1,21]

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; МПИ – международный прогностический индекс.
Note. CI – confidence interval; OR – odds ratio; IPI – international prognostic index.

показатели 2-летней ОВ и ВБП статистически значимо не различались между участвующими центрами, что отражает унифицированные подходы к противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ в рамках московского практического здравоохранения.

В представленном ретроспективном аналитическом исследовании противоопухолевый протокол R-DA-EPOCH не продемонстрировал статистически значимых преимуществ при анализе непосредственной эффективности, а также показателей выживаемости по сравнению с R-CHOP как в общей когорте пациентов, так и в группах, ассоциированных с высоким риском неблагоприятных исходов. Полученные данные в реальной клинической практике убедительно подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования III фазы Alliance/CALGB 50303 [19]. Таким образом, применение протокола R-DA-EPOCH на этапе индукции ремиссии обоснованно исключительно при лечении первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы [22].

Вместе с тем одной из наиболее острых и нерешенных проблем в современной онкогематологии является противоопухолевая терапия ДВКЛ высокого риска раннего прогрессирования [23]. Результативность лечения данной категории пациентов на протяжении многих лет оставалась неудовлетворительной [23, 24]. Инициальные клинико-биологические характеристики подавляющего большинства пациентов соответствовали этой группе риска. Полученные нами данные убедительно подтверждают, что эффективность стандартных протоколов иммунохимиотерапии в группе ДВКЛ высокого риска раннего прогрессирования оста-

ется низкой: 2-летняя ВБП и ОВ не превышает 35 и 65 % соответственно. Такие низкие показатели выживаемости полностью коррелируют с ранее представленными результатами зарубежных исследований [25]. В этом контексте полатузумаб ведотин оказался единственным противоопухолевым агентом в сочетании с R-CHP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон), продемонстрировавшим статистически и клинически значимое преимущество перед R-CHOP, особенно в группе высокого риска раннего прогрессирования. Это послужило основанием для включения режима Pola-R-CHP в актуальные рекомендации как стандарта 1-й линии терапии ДВКЛ для данной категории пациентов, однако широкое применение этой комбинации в рамках практического здравоохранения ограничено [4, 7, 26]. В то же время многообещающим вариантом улучшения клинических исходов, доказавшим эффективность в рандомизированном клиническом исследовании II фазы, служит дифференцированная терапия в зависимости от молекулярно-генетической архитектуры опухоли [27].

Существует небольшое число отечественных и зарубежных исследований, посвященных анализу популяционных регистров в целях оценки результатов терапии впервые диагностированной ДВКЛ (табл. 5) [9, 28–32]. Результаты непрямого сравнительного анализа с региональными и зарубежными национальными регистрами продемонстрировали, что рассматриваемая выборка характеризуется высокой долей пациентов группы высокого риска прогрессирования, что принципиально отличает ее от данных указанных регистров и закономерно обуславливает низкие показатели ОВ,

Таблица 5. Регистровые исследования, посвященные оценке эффективности терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Table 5. Registry studies assessing the diffuse large B-cell lymphoma therapy efficacy

Регистр Register	n	Медиана возраста, лет Median age, years	Высокий риск по МПИ, % IPI high risk, %	Non- GCB, 5 %	III–IV ста- дии, % III–IV stages, %	R-CHOP, %	ОВ, % OS, %
Собственные данные Own data	1060	69,0	67,0	60	70,0	62,1	2-летняя — 70,0 2-year — 70.0
США USA	1347	67,0	34,0	32	64,0	63,6	3-летняя — 78,4 3-year — 78.4
Бельгия Belgium	1888	72,0	Нет данных No data	31	43,0	75,0	5-летняя — 56,0 5-year — 56.0
Франция France	645	66,3	76,2	Нет данных No data	73,3	74,0	1-летняя — 90,0 1-year — 90.0
Волгоград Volgograd	492	61,0	27,0	Нет данных No data	46,0	45,0	5-летняя — 58,0; 10-летняя — 40,0 5-year — 58.0; 10-year — 40.0
Индия India	1961	57,0	30,0	54	57,0	68,0	3-летняя — 75,4 3-year — 75.4
Латинская Америка Latin America	1457	58,0	44,2	Нет данных No data	57,7	70,3	5-летняя — 69,0 5-year — 69.0

Примечание. МПИ — международный прогностический индекс; ОВ — общая выживаемость.

Note. IPI — international prognostic index; OS — overall survival.

несмотря на сопоставимую частоту использования стандартного протокола R-CHOP.

Таким образом, результаты анализа данных Московского онкологического регистра убедительно демонстрируют низкую эффективность стандартной терапии впервые диагностированной ДВКЛ в рамках реальной клинической практики, особенно в группе высокого риска раннего прогрессирования, что обосновывает необходимость интеграции инновационных подходов к терапии впервые диагностированной ДВКЛ в целях улучшения клинических исходов.

Заключение

Результаты анализа эффективности терапии 1-й линии ДВКЛ свидетельствуют о неудовлетворительных результатах лечения, особенно в группе высокого риска раннего прогрессирования. Нами предполагается, что биологически ориентированная противоопухолевая терапия, основанная на идентифицированном генотипе опухоли, представляется наиболее перспективным и научно обоснованным клиническим подходом для пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alaggio R., Amadori S., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Wang S.S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):255–66. DOI: 10.1016/j.semhematol.2023.11.001
- Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21357
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению агрессивных В-клеточных лимфом (KP129_3). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/viewcr/129_3 (дата обращения: 12.04.2025)
- Ministry of Health of Russia. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of aggressive B-cell lymphomas (KP129_3). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/viewcr/129_3 (accessed April 12, 2025) (In Russ.).
- Cai W., Zeng Q., Zhang X., Ruan W. Trends analysis of non-Hodgkin lymphoma at the national, regional, and global level, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:738693. DOI: 10.3389/fmed.2021.738693
- Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
- Eyre T.A., Cwynarski K., d'Amore F. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment

- and follow-up. *Ann Oncol* 2025;36(11):1263–84. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.07.014
8. Coiffier B., Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):366–78. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.366
9. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2019;12(2):154–64. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
- Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Y. et al. Analysis results of the regional registry of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and chemo-immunotherapy issues. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2019;12(2):154–64. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
10. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю. и др. Лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы: ретроспективное клиническое исследование, отражающее опыт одного центра, на основе анализа данных из собственного локального регистра. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2024;17(1):11–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-11-17
- Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Polyakov Y.Y. et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma at the Moscow City Clinical Hospital No. 52: a retrospective clinical trial based on the single-center experience and analysis of data from its in-house registry. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2024;17(1):11–17. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-11-17
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
12. Ekström Smedby K., Eloranta S., Wåsterlid T. et al. The National Swedish Lymphoma Register – a systematic validation of data quality. *Acta Oncol* 2024;63:563–72. DOI: 10.2340/1651-226X.2024.40431
13. Durmaz M., Visser O., Posthuma E.F.M. et al. Time trends in primary therapy and relative survival of diffuse large B-cell lymphoma by stage: a nationwide, population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Blood Cancer J* 2022;12(3):38. DOI: 10.1038/s41408-022-00637-1
14. Storti S., Spina M., Pesce E.A. et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2018;103(8):1345–50. DOI: 10.3324/haematol.2017.186569
15. Bräulke F., Zettl F., Ziepert M. et al. First-line treatment with bendamustine and rituximab for old and frail patients with aggressive lymphoma: results of the B-R-ENDA trial. *Hemasphere* 2022;6(12):e808. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000808
16. Wåsterlid T., Murphy S., Villa D., El-Galaly T.C. Diffuse large B-cell lymphoma among the elderly: a narrative review of current knowledge and future perspectives. *Ann Lymphoma* 2022;6:6. DOI: 10.21037/aol-22-2
17. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A. et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X
18. Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):460–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9
19. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994
20. Corazzelli G., Frigeri F., Russo F. et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and “unclassifiable” highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;156(2):234–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08947.x
21. McMillan A.K., Phillips E.H., Kirkwood A.A. et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol* 2020;31(9):1251–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.016
22. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S. et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368(15):1408–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
23. Dabrowska-Iwanicka A., Nowakowski G.S. DLBCL: who is high risk and how should treatment be optimized? *Blood* 2024;144(25):2573–82. DOI: 10.1182/blood.2023020779
24. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
25. Maurer M.J., Ghesquières H., Jais J.P. et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2018;29(8):1822–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy203
26. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
27. Zhang M.C., Tian S., Fu D. et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705–16.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004
28. Daneels W., Roskamp M., Macq G. et al. Real-world estimation of first- and second-line treatments for diffuse large B-cell lymphoma using health insurance data: a Belgian population-based study. *Front Oncol* 2022;12:824704. DOI: 10.3389/fonc.2022.824704
29. Ghesquières H., Cherblanc F., Belot A. A large French real world multicentric prospective cohort of patients with lymphoma (REALYSA study): description of the diffuse large B cell lymphoma patients in real world in France. *Hemasphere* 2022;6(4):1072–3. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847608.68270.ea
30. Sineshaw H.M., Zettler C.M., Prescott J. et al. Real-world patient characteristics, treatment patterns, and treatment outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma by line of therapy. *Cancer Med* 2024;13(7):e7173. DOI: 10.1002/cam4.7173
31. Nair R., Bhurani D., Rajappa S. et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical presentation and treatment outcomes from the OncoCollect lymphoma registry. *Front Oncol* 2022;11:796962. DOI: 10.3389/fonc.2021.796962
32. Pavlovsky M., Cubero D., Agreda-Vásquez G.P. et al. Clinical outcomes of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma in real-world settings: findings from the hemato-oncology Latin America observational registry study. *JCO Glob Oncol* 2022;8:e2100265. DOI: 10.1200/GO.21.00265

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное одобрение текста статьи;

С.М. Гаджиева, Т.А. Семина, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи, административная поддержка;

Е.Н. Мисюрина, В.В. Птушкин, М.С. Орлова, Д.В. Лебедев, Е.И. Баканева, П.С. Чернова, Д.Д. Степшина, С.И. Гейдарова, А.А. Ахмадеева, К.Х. Акаева, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, О.Л. Кочнева, Л.Т. Шимановская, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, Г.А. Дудина, Н.Г. Чернова, А.В. Некрасова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

S.M. Gadzhieva, T.A. Semina, M.A. Lysenko: data collection and processing, providing of research materials, final article approval, administrative support;

E.N. Misyurina, V.V. Ptushkin, M.S. Orlova, D.V. Lebedev, E.I. Bakaneva, P.S. Chernova, D.D. Steposhina, S.I. Geydarova, A.A. Akhmadeeva, K.Kh. Akaeva, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, O.L. Kochneva, L.T. Shimanovskaya, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, G.A. Dudina, N.G. Chernova, A.V. Nekrasova: data collection and processing, providing of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

С.М. Гаджиева / S.M. Gadzhieva: <https://orcid.org/0009-0008-3455-493X>

Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>

Д.В. Лебедев / D.V. Lebedev: <https://orcid.org/0009-0001-8480-5505>

Е.И. Баканева / E.I. Bakaneva: <https://orcid.org/0009-0005-9725-6030>

П.С. Чернова / P.S. Chernova: <https://orcid.org/0009-0000-3468-9115>

Д.Д. Степшина / D.D. Steposhina: <https://orcid.org/0009-0000-1020-6254>

С.И. Гейдарова / S.I. Geydarova: <https://orcid.org/0009-0006-8903-9447>

А.А. Ахмадеева / A.A. Akhmadeeva: <https://orcid.org/0009-0003-1063-0620>

К.Х. Акаева / K.Kh. Akaeva: <https://orcid.org/0009-0001-5685-2937>

Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>

Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>

Н.Г. Чернова / N.G. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>

А.В. Некрасова / A.V. Nekrasova: <https://orcid.org/0000-0002-0016-2531>

Т.А. Семина / T.A. Semina: <https://orcid.org/0009-0007-6301-5516>

М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках Госзадания Минобрнауки России № 1026022000066-7 от 20.02.2026.

Funding. The study was performed under the State Assignment of the Ministry of Education and Science of Russia, No. 1026022000066-7, dated February 20, 2026.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 16.02.2026. **Принята к публикации:** 01.04.2026. **Опубликована онлайн:** 25.06.2026.

Article submitted: 16.02.2026. **Accepted for publication:** 01.04.2026. **Published online:** 25.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-25-38>

Реальная клиническая практика применения акалабрутиниба при хроническом лимфоцитарном лейкозе в России: промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования

И.В. Морозова¹, В.И. Бахтина², О.В. Березина³, С.А. Волкова⁴, Н.Н. Гломина⁵, А.И. Исакова⁶, Т.А. Митина⁷, Т.И. Поспелова³, А.В. Пройдаков⁸, В.В. Турецкова⁴, Т.В. Шелехова¹, М.А. Павленко⁹, Е.А. Никитин¹⁰

¹ Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А;

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница» им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края; Россия, 680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;

⁶ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁷ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁸ ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»; Россия, 167904 Сыктывкар, пгт Краснозатонский, Нювчимское шоссе, 46;

⁹ ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, 21, стр. 1;

¹⁰ ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Евгений Александрович Никитин eugene_nikitin@mail.ru

Введение. Акалабрутиниб – высокоселективный ингибитор тирозинкиназы Брутона 2-го поколения – продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности в рандомизированных клинических исследованиях при хроническом лимфоцитарном лейкозе. Вместе с тем данные реальной клинической практики имеют принципиальное значение для оценки воспроизводимости этих результатов в более гетерогенной популяции пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и качество жизни у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получающих акалабрутиниб в условиях рутинной клинической практики в России.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое наблюдательное исследование включены пациенты старше 18 лет с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получавшие монотерапию акалабрутинибом по решению лечащего врача. Наблюдение проводили до 96-й недели. Первичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования в реальной практике и безопасность. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), частоту ответа, анализ факторов, влияющих на исходы терапии, а также оценку качества жизни по шкале FACT-Leu (Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia, функциональная оценка терапии рака – лейкемия). Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера.

Результаты. В анализ включены 85 пациентов (медиана возраста 65,5 года), из них 78,8 % получали терапию по поводу рецидива. У значительной доли пациентов выявлены неблагоприятные молекулярно-генетические характеристики: абerrации *TP53* – у 73 %, немутированный статус *IGHV* – у 65 %. Уже к 16-й неделе терапии общий ответ (полный + частичный) достигнут у 79 % пациентов. На сроке 18 мес полный ответ зарегистрирован у 65 % пациентов, частичный – у 28 %. При медиане времени наблюдения 22,4 мес прогрессирование отмечено у 3 пациентов; медиана ОВ не достигнута; 1- и 2-летняя ОВ составила 95 и 90 % соответственно. Показатели выживаемости не зависели от статуса *TP53*, *IGHV* и линии терапии. Сахарный диабет ассоциировался с меньшей ОВ, вероятно вследствие повышения риска инфекционных осложнений. Нежелательные явления зарегистрированы у 21,2 % пациентов, преимущественно инфекционного характера. Частота сердечно-сосудистых осложнений была низкой. Отмечено статистически значимое улучшение качества жизни по шкале FACT-Leu ($p < 0,001$).

Заключение. В условиях реальной клинической практики в России акалабрутиниб демонстрирует высокую эффективность, быстрое достижение ответа и благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с неблагоприятными

прогностическими факторами и выраженной коморбидностью. Полученные результаты подтверждают воспроизводимость данных клинических исследований и возможность широкого применения акалабрутиниба в рутинной практике.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, акалабрутиниб, рутинная клиническая практика, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, качество жизни, безопасность

Для цитирования: Морозова И.В., Бахтина В.И., Березина О.В. и др. Реальная клиническая практика применения акалабрутиниба при хроническом лимфоцитарном лейкозе в России: промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования. Онкогематология 2026;21(2):25–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-25-38>

Real-world clinical practice of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia in Russia: interim results of a prospective observational study

I. V. Morozova¹, V. I. Bakhtina², O. V. Berezina³, S. A. Volkova⁴, N. N. Glonina⁵, A. I. Iskhakova⁶, T. A. Mitina⁷, T. I. Pospelova³, A. V. Proydakov⁸, V. V. Turetskova⁴, T. V. Shelekhova¹, M. A. Pavlenko⁹, E. A. Nikitin¹⁰

¹University Clinical Hospital No. 3 named after V. Ya. Shustov, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

²Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

³Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina i Pozharskogo Ploshchad', Nizhny Novgorod 603005, Russia;

⁵Regional Clinical Hospital named after Prof. S. I. Sergeev; 9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia;

⁶Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

⁷M. F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁸Komi Republican Oncological Dispensary; 46 Nyuvchinskoe Shosse, Krasnozatonksy, Syktyvkar 167904, Russia;

⁹AstraZeneca Pharmaceuticals; Build. 1, 21 1st Krasnogvardeiskiy Proezd, Moscow 123112, Russia;

¹⁰Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Evgeniy Aleksandrovich Nikitin eugene_nikitin@mail.ru

Background. Acalabrutinib, a second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, has demonstrated high efficacy and an improved safety profile in randomized clinical trials in patients with chronic lymphocytic leukemia. However, real-world data remain essential to confirm its effectiveness and tolerability in broader, less selected patient populations, particularly in regions where such data are limited.

Aim. To evaluate the effectiveness, safety, and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with acalabrutinib in routine clinical practice in Russia.

Materials and methods. This prospective, multicenter observational study included adult patients with chronic lymphocytic leukemia who received acalabrutinib monotherapy according to physician decision. Patients were followed for up to 96 weeks. Primary endpoints included real-world progression-free survival and safety. Secondary endpoints included overall survival (OS), response rates, factors influencing treatment outcomes, and quality of life assessed using the FACT-Leu (Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia) questionnaire. Survival was analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results. The analysis included 85 patients (median age 65.5 years), of whom 78.8 % received therapy for relapse. High-risk features were frequent, including *TP53* aberrations in 73 % of tested patients and unmutated *IGHV* in 65 %. At week 16, overall response (complete remission + partial remission) was achieved in 79 % of patients. By 18 months, complete response was observed in 65 % and partial response in 28 % of patients. With a median follow-up of 22.4 months, progression was recorded in 3 patients, and median OS was not reached; 1- and 2-year OS rates were 95 % and 90 %, respectively. Survival was not associated with *TP53* status, *IGHV* status, or line of therapy. Diabetes mellitus was associated with inferior OS, likely due to infectious complications. Adverse events were reported in 21.2 % of patients, most commonly infections. Cardiovascular toxicity was infrequent. Quality of life (FACT-Leu scale) significantly improved over time ($p < 0.001$).

Conclusion. In a real-world Russian cohort, acalabrutinib demonstrated high efficacy, rapid and durable responses, and a favorable safety profile, including in patients with high-risk disease and significant comorbidity. These findings support the broad applicability of acalabrutinib in routine clinical practice.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, acalabrutinib, real-world practice, progression-free survival, overall survival, quality of life, safety

For citation: Morozova I. V., Bakhtina V. I., Berezina O. V. et al. Real-world clinical practice of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia in Russia: interim results of a prospective observational study. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(2):25–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-25-38>

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным лейкозом у взрослых и характеризуется выраженной клинической и биологической гетерогенностью, что определяет вариабельность течения заболевания и ответа на терапию [1–5]. В последние годы подходы к лечению ХЛЛ претерпели существенные изменения, связанные с внедрением таргетной терапии, направленной на ключевые сигнальные пути выживания опухолевых В-клеток [6]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) стали одним из ключевых элементов современной терапии ХЛЛ, обеспечивая значительное улучшение выживаемости пациентов, включая группы высокого риска [7–9].

Акалабрутиниб – высокоселективный ингибитор ВТК 2-го поколения – продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности в рандомизированных клинических исследованиях как в 1-й линии терапии, так и у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ [10]. В отличие от ингибиторов 1-го поколения, акалабрутиниб характеризуется меньшей частотой кардиоваскулярных осложнений, что расширяет возможности его применения у пациентов с сопутствующей патологией, характерной для данной популяции.

Несмотря на убедительные результаты рандомизированных исследований, их переносимость на реальную клиническую практику остается предметом обсуждения [11–12]. Пациенты, включаемые в клинические исследования, как правило, отобраны по строгим критериям, которые не в полной мере отражают гетерогенность реальной популяции больных, в том числе высокий уровень коморбидности, вариабельность предшествующей терапии и более широкое представительство неблагоприятных молекулярно-генетических факторов. В связи с этим данные реальной клинической практики имеют принципиальное значение для оценки эффективности и безопасности терапии в условиях повседневной работы.

Особый интерес представляет изучение эффективности акалабрутиниба у пациентов с неблагоприятными прогностическими характеристиками, такими как абберрации *TP53* и немутированный статус *IGHV*, а также у больных с выраженной коморбидностью, что нередко ограничивает применение интенсивных схем терапии. Кроме того, оценка влияния терапии на качество жизни пациентов становится все более важной с учетом хронического характера заболевания и длительности лечения ингибиторами ВТК.

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность терапии и качество жизни пациентов с ХЛЛ, получающих акалабрутиниб в условиях рутинной клинической практики в России. Промежуточный анализ представляет собой 1-ю систематизированную оценку применения данного препарата в российской популяции и позволяет охарактеризовать клинические исхо-

ды терапии, а также факторы, влияющие на ее эффективность и переносимость.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование. Препарат акалабрутиниб назначали пациентам с ХЛЛ в соответствии с решением лечащего врача. Дополнительные процедуры, выходящие за рамки рутинной практики, не применяли. Препарат включен в российские клинические рекомендации по ХЛЛ.

Планируемая выборка включала 90 пациентов, что соответствовало ожидаемому числу больных ХЛЛ, получающих акалабрутиниб в России в течение 2 лет. Промежуточный анализ был запланирован после завершения набора пациентов, а финальный – после прохождения всеми пациентами 2-летнего наблюдения.

Период включения в исследование составил 3 года (2020–2023). Наблюдение включало исходный визит (визит 1: начало терапии) и 10 плановых визитов, проводившихся с возрастающими интервалами 2–96 нед. Планируемая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составляла приблизительно 2 года (96 нед).

Популяция исследования

В исследование включали пациентов в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ХЛЛ, которым по решению лечащего врача назначена монотерапия акалабрутинибом не более чем за 4 нед до визита скрининга и которые получили не менее 1 дозы препарата. Обязательным условием было предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Пациентов не включали в исследование при несоответствии критериям включения, а также в случаях беременности, лактации, участия в другом открытом клиническом исследовании или при наличии предшествующей терапии ингибиторами ВТК.

Оценка эффективности, безопасности и дополнительных параметров

Первичные конечные точки исследования: выживаемость без прогрессирования в реальной практике и частота нежелательных (НЯ)/серьезных нежелательных (СНЯ) явлений у пациентов с ХЛЛ, получающих акалабрутиниб в условиях рутинной клинической практики в России.

Вторичные конечные точки: общая выживаемость (ОВ), оценка доли пациентов с ХЛЛ высокого риска, а также анализ подходов к лечению, включающий изучение факторов, влияющих на выбор терапии (возраст, функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), сопутствующие заболевания,

предшествующие линии терапии, лабораторные и другие диагностические показатели), последовательность применения различных методов лечения и необходимость коррекции доз акалабрутиниба в процессе наблюдения. Также проводили оценку качества жизни пациентов с использованием опросника FACT-Leu (Functional Assessment of Cancer Therapy — Leukemia, функциональная оценка терапии рака — лейкоemia).

Статистический анализ

Демографические и клинические параметры обобщали с помощью частот и процентов для качественных переменных. Количественные данные описывали посредством среднего значения, стандартного отклонения, медианы, минимального и максимального значений.

Показатели выживаемости без прогрессирования в реальной практике и ОВ оценивали путем расчета медианного времени от приема 1-й дозы препарата до наступления события и определения 95 % доверительных интервалов, а также визуализировали в виде кривых Каплана—Майера. Влияние ковариат в отношении конечных точек, представляющих собой время до события, планировали оценивать с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. В качестве ковариат в модель пропорциональных рисков Кокса планировали включить демографические (возраст, пол, этническая принадлежность), клинические (статус заболевания, наличие симптомов, характеристики терапии: средняя суточная доза, приостановка или отмена препарата за время наблюдения, длительность перерыва в приеме препарата), иммунофенотипические, молекулярно-цитогенетические показатели (*IGHV*, *TP53*, делеция (del) 17p, другие мутации), международный прогностический индекс, стадия по Binet, функциональный статус по ECOG, а также показатели качества жизни по шкале FACT-Leu и ее подшкалам. Сравнение показателей качества жизни между визитами проводили с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок. НЯ кодировали с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA); в анализ включены все собранные НЯ.

Результаты

На момент проведения промежуточного анализа скринированы 90 пациентов из 12 медицинских центров; 85 пациентов включены в исследование.

Из исследования досрочно выбыли 13 пациентов: 2 пациента отозвали информированное согласие; у 1 пациента зарегистрировано СНЯ, оказавшее неблагоприятное влияние на безопасность и благополучие; 4 пациента нарушали режим процедур; у 6 пациентов в качестве причины выбытия указаны другие обстоятельства.

Семь пациентов завершили исследование в соответствии с протоколом. Остальные пациенты на момент

проведения промежуточного анализа продолжали участие в исследовании и находились под наблюдением.

Исходные характеристики пациентов

В промежуточный анализ включены 85 пациентов с медианой возраста 65,5 (34,0—80,0) года: 56 (65,9 %) мужчин и 29 (34,1 %) женщин. Большинство пациентов относились к европеоидной расе (98,2 %; $n = 84$). Восемнадцать (21,2 %) пациентов получали акалабрутиниб в 1-й линии терапии, 67 (78,8 %) — по поводу рецидива заболевания. Медиана времени от установления диагноза ХЛЛ до подписания информированного согласия составила 79 (3—215) мес у пациентов с рецидивом и 8,6 (1,0—50,6) мес у пациентов, получавших терапию 1-й линии (табл. 1).

Молекулярно-генетические исследования выполнены у 63 (74 %) пациентов. Мутированный статус *IGHV* выявлен у 22 (34,9 %) пациентов, немутированный — у 41 (65 %). *Del17p* зарегистрирована у 29 (46 %) пациентов, изолированная *TP53* — у 17 (26,9 %), а их сочетание — у 16 (25,3 %). В целом аберрации *TP53* выявлены у 46 (73 %) из 63 протестированных пациентов. При этом они значительно чаще встречались у пациентов с немутированным статусом *IGHV* (31 (75 %) из 41). Среди пациентов, получавших терапию 1-й линии, 12 (66 %) из 18 имели либо *del17p*, либо мутации *TP53*. Таким образом, большая часть пациентов имели молекулярные маркеры высокого риска.

Большинство пациентов имели стадию В по классификации Binet (67,1 %; $n = 57$); стадии С и А зарегистрированы у 18,8 % ($n = 16$) и у 14,1 % ($n = 12$) пациентов соответственно. По шкале ECOG преобладал функциональный статус 1 (72,9 %; $n = 62$); статусы 2, 0, 3 и 4 отмечены у 15,3; 7,1; 3,5 и 1,2 % пациентов соответственно. Наиболее частые клинические проявления ХЛЛ: утомляемость ($n = 57$; 67,1 %), лимфаденопатия ($n = 56$; 65,9 %), спленомегалия ($n = 41$; 48,2 %) и ночная профузная потливость ($n = 38$; 44,7 %).

У 83,5 % пациентов ($n = 71$) зарегистрировано в общей сложности 281 сопутствующее заболевание (табл. 2). Наиболее часто встречались заболевания сосудистой системы (78,9 %), сердечно-сосудистой системы (58,9 %), эндокринной системы (36,5 %) и желудочно-кишечного тракта (30,6 %). В качестве сопутствующей терапии 28,2 % пациентов получали препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему ($n = 24$), 28,2 % — β -адреноблокаторы ($n = 24$), 16,5 % — диуретики ($n = 14$).

Терапия акалабрутинибом

Средняя длительность терапии акалабрутинибом составила $325,1 \pm 249,2$ дня, медиана — 303 (1—695) дня.

В течение наблюдения большинство пациентов продолжали получать терапию акалабрутинибом в стандартной дозе 200 мг 2 раза в сутки. Медиана суточной дозы на всех визитах оставалась стабильной и составляла 200 мг. Коррекция дозы потребовалась только 3 пациентам.

Таблица 1. Исходные демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов ($n = 85$)

Table 1. Initial demographic and clinical laboratory characteristics of patients ($n = 85$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	29 (34,1) 56 (65,9)
Раса, n (%): Race, n (%): европеоидная Caucasian другая other	84 (98,8) 1 (1,2)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	65,6 (34,0–80,0)
Медиана длительности ХЛЛ до включения (диапазон), мес: Median CLL duration before study inclusion (range), months: 1-я линия 1 st line рецидивы relapses	8,6 (1,0–50,6) 79 (3–215)
Результаты молекулярно-цитогенетического исследования ($n = 63$), n (%): Molecular genetic results ($n = 63$), n (%): без мутаций <i>IGHV</i> unmutated <i>IGHV</i> del17p <i>TP53</i> мутация <i>TP53</i> mutation del17p + мутации <i>TP53</i> del17p + <i>TP53</i> mutations	41 (65,0) 29 (46,0) 17 (26,9) 16 (25,3)
Статус заболевания на момент включения в исследование, n (%): Disease status at study inclusion, n (%): впервые выявлено primarily diagnosed рецидив relapse	18 (21,2) 67 (78,8)
Стадия заболевания по Binet, n (%): Binet disease stage, n (%): A B C	12 (14,1) 57 (67,1) 16 (18,8)
Сумма баллов по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%): 0 1 2 3 4	6 (7,1) 62 (72,9) 13 (15,3) 3 (3,5) 1 (1,2)
Число сопутствующих заболеваний ($n = 76$), n (%): Number of comorbidities ($n = 76$), n (%): <7 ≥7	65 (85,5) 11 (14,5)

Примечание. ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.
Note. CLL – chronic lymphocytic leukemia; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

Временная приостановка терапии зафиксирована у 7 (8,2 %) пациентов. При этом только 4 из них получали сопутствующую терапию, включавшую антианемические, антибактериальные, антитромботические, противоопухолевые и другие препараты. Окончательная отмена акалабрутиниба произошла у 1 пациента; сопутствующая терапия ему не назначалась.

Ответ на терапию в динамике

Оценку эффективности терапии акалабрутинибом проводили с использованием упрощенных критериев ответа. Уже к 16-й неделе лечения общий ответ (полный и частичный) достигнут у 79 % пациентов. На сроке 18 мес (76 нед) анализ ответа выполнен у 71 пациента. К этому времени полный ответ достигнут у 46 (65 %) пациентов, частичный – у 20 (28 %); у 5 (7 %) пациентов отмечена стабилизация заболевания (рис. 1).

Оценка выживаемости

При медиане времени наблюдения 22,4 (0,3–25,2) мес прогрессирование заболевания зарегистрировано у 3 пациентов. Двое из них получали акалабрутиниб по поводу рецидива (прогрессирование на 2-м и 19-м месяцах терапии), 1 – в 1-й линии (прогрессирование на 19-м месяце терапии).

При анализе ОВ зарегистрировано 7 событий. Причины смерти: пневмония ($n = 2$), COVID-19 ($n = 2$), ишемический инсульт ($n = 1$) и прогрессирование заболевания ($n = 2$). Медиана ОВ не достигнута; 1-летняя ОВ составила 95 %, 2-летняя – 90 % (рис. 2).

Показатели выживаемости не различались в зависимости от линии терапии (1-я линия vs рецидив), а также биологических характеристик заболевания, включая наличие del17p/мутаций *TP53*, мутационный статус *IGHV* и наличие массивной лимфаденопатии или спленомегалии. Число сопутствующих заболеваний также не коррелировало с выживаемостью при различных пороговых значениях (2–10).

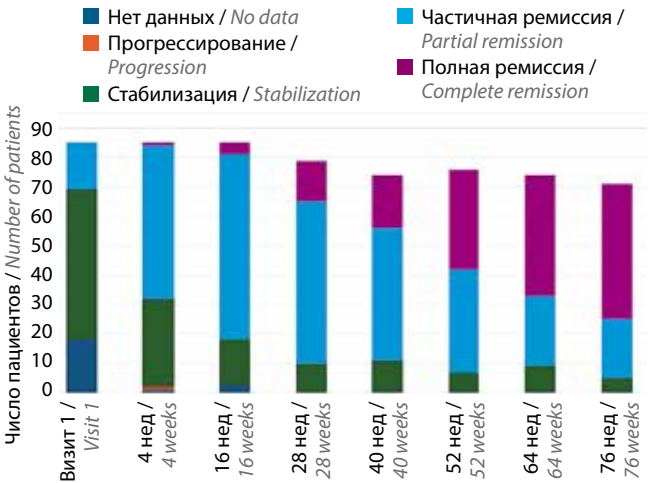


Рис. 1. Ответ на терапию акалабрутинибом в динамике
Fig. 1. Response to acalabrutinib therapy

Таблица 2. Характеристика сопутствующих заболеваний (n = 85)

Table 2. Characteristics of comorbidities (n = 85)

Заболевания Diseases	n (%)
Болезни сердца: Heart disease:	50 (58,9)
ишемическая болезнь сердца, в том числе все формы стенокардии, стентирование, шунтирование coronary heart disease, including all forms of angina, stenting, bypass surgery	22 (25,9)
инфаркт миокарда/аневризма стенки левого желудочка myocardial infarction/left ventricular aneurysm	6 (7,1)
недостаточность кровообращения circulatory failure	5 (5,9)
пороки сердца/протезирование клапанов heart defects/valve replacement	9 (10,6)
фибрилляция предсердий atrial fibrillation	4 (4,8)
другие нарушения ритма other rhythm disorders	2 (2,4)
миокардит/кардиомиопатия myocarditis/cardiomyopathy	2 (2,4)
Болезни сосудов: Vascular diseases:	67 (78,9)
гипертоническая болезнь hypertension	52 (61,2)
варикозная болезнь вен нижних конечностей/тромбоз вен с исходом в посттромбофлебитическую болезнь varicose veins of the lower extremities/venous thrombosis leading to post-thrombophlebitic disease	7 (8,3)
облитерирующий атеросклероз/мультифокальный атеросклероз obliterating atherosclerosis/multifocal atherosclerosis	6 (7,1)
аневризма аорты aortic aneurysm	1 (1,2)
тромбоэмболия легочной артерии pulmonary embolism	1 (1,2)
Эндокринные/метаболические болезни: Endocrine/metabolic diseases:	31 (36,5)
сахарный диабет diabetes mellitus	15 (17,7)
болезни щитовидной железы thyroid disease	12 (14,2)
ожирение/синдром обструктивного апноэ obesity/obstructive sleep apnea syndrome	2 (2,4)
гиперхолестеринемия hypercholesterolemia	2 (2,4)
Болезни желудочно-кишечного тракта: Gastrointestinal diseases:	26 (30,6)
хронический гастрит (доказанный по гастроскопии) chronic gastritis (proven by gastroscopy)	15 (17,7)
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка duodenal and gastric ulcers	4 (4,8)
хронический панкреатит chronic pancreatitis	2 (2,4)
хронический геморрой chronic hemorrhoids	3 (3,6)
синдром раздраженного кишечника irritable bowel syndrome	1 (1,2)
антибиотико-ассоциированная диарея antibiotic-associated diarrhea	1 (1,2)
Болезни нервной системы: Nervous system diseases:	21 (24,8)
хроническая ишемия головного мозга chronic cerebral ischemia	13 (15,3)
перенесенное в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу history of ischemic stroke	4 (4,8)
перенесенное в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу history of hemorrhagic stroke	2 (2,4)
периферическая невропатия peripheral neuropathy	2 (2,4)

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Заболевания Diseases	n (%)
Болезни печени и желчевыводящих путей: Liver and biliary tract diseases:	20 (23,6)
желчнокаменная болезнь/холецистит/полипы желчного пузыря cholelithiasis/cholecystitis/gallbladder polyps	15 (17,7)
хронический вирусный гепатит В chronic viral hepatitis B	2 (2,4)
хронический вирусный гепатит С chronic viral hepatitis C	1 (1,2)
хронический гепатит неустановленной этиологии chronic hepatitis of unknown etiology	1 (1,2)
жировой гепатоз hepatic steatosis	1 (1,2)
Болезни респираторного тракта: Respiratory tract diseases:	17 (20,0)
хронический бронхит chronic bronchitis	7 (8,3)
хроническая обструктивная болезнь легких chronic obstructive pulmonary disease	3 (3,6)
легочная гипертензия умеренная moderate pulmonary hypertension	2 (2,4)
бронхиальная астма bronchial asthma	2 (2,4)
пневмофиброз/силикоз pneumofibrosis/silicosis	2 (2,4)
эхинококк правого легкого right lung echinococcus	1 (1,2)
Болезни почек и урогенитального тракта: Kidney and urogenital tract diseases:	6 (7,1)
хроническая болезнь почек/нефропатия chronic kidney disease/nephropathy	3 (3,5)
мочекаменная болезнь/хронический пиелонефрит urolithiasis/chronic pyelonephritis	2 (2,4)
аденома предстательной железы prostatic adenoma	2 (2,4)
Диагностированные в прошлом онкологические заболевания: Previously diagnosed cancers:	11 (13,0)
базалиома кожи basal cell carcinoma of the skin	3 (3,6)
рак щитовидной железы thyroid cancer	2 (2,4)
опухоли головного мозга (олигоастроцитомы/менингиомы) brain tumors (oligoastrocytoma/meningioma)	2 (2,4)
первичный миелофиброз primary myelofibrosis	1 (1,2)
рак почки, состояние после нефрэктомии kidney cancer, post-nephrectomy	1 (1,2)
колоректальный рак colorectal cancer	1 (1,2)
рак матки uterine cancer	1 (1,2)
Болезни глаз, уха, носа, носоглотки: Diseases of the eyes, ears, nose, and nasopharynx:	10 (11,8)
хронический ринит/фарингит chronic rhinitis/pharyngitis	2 (2,4)
катаракта cataracts	3 (3,6)
ретинопатия retinopathy	1 (1,2)
деструкция стекловидного тела vitreous degeneration	1 (1,2)
невропатия зрительных нервов с обеих сторон optic neuropathy on both sides	1 (1,2)
тугоухость hearing loss	2 (2,4)

Окончание табл. 2

End of table 2

Заболевания Diseases	n (%)
Болезни костно-суставной системы Diseases of the musculoskeletal system	8 (9,5)
Другое Other	4 (4,8)

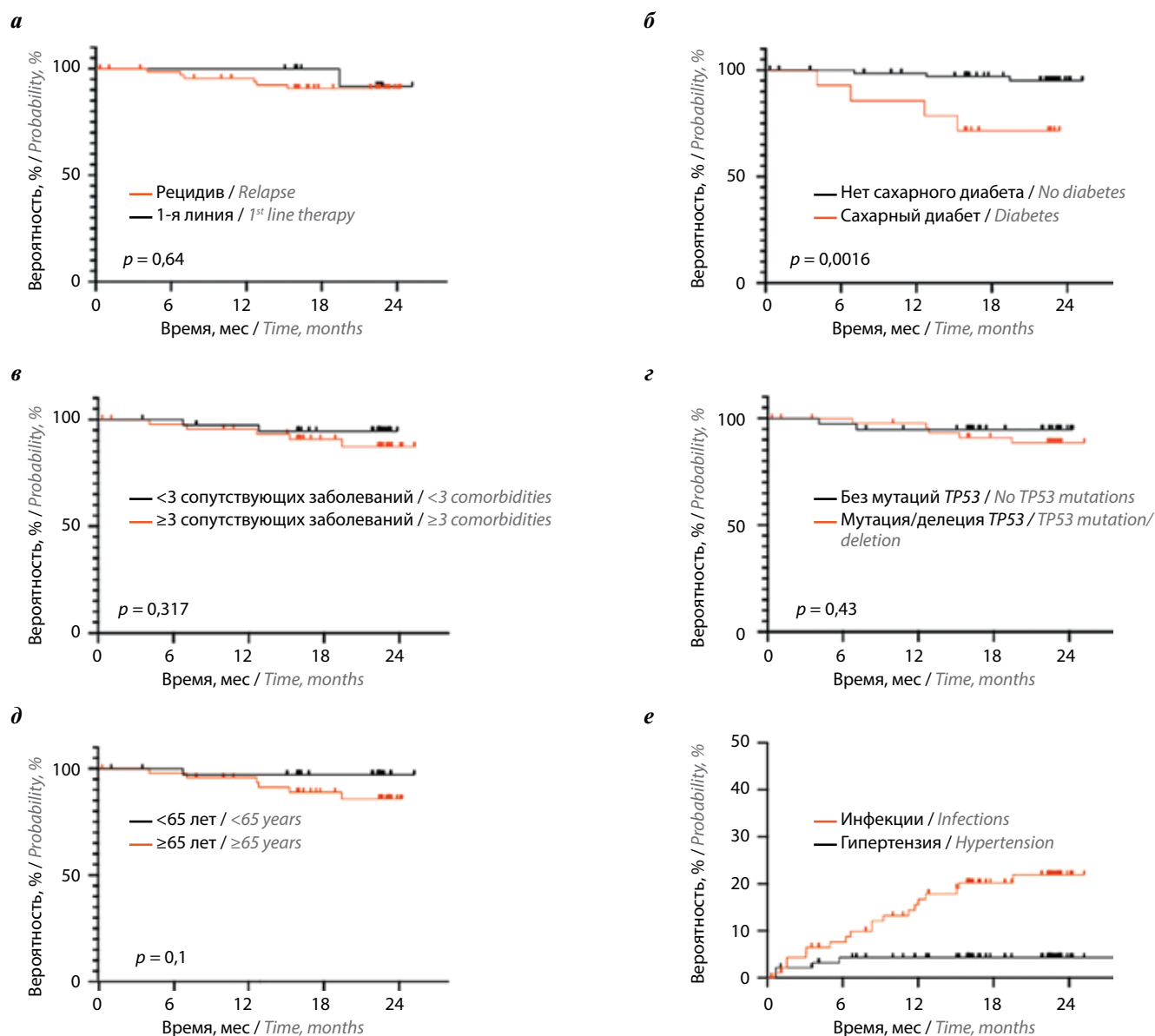
Примечание. Проценты рассчитывали от общего числа пациентов.*Note.* Percentages were calculated from the total number of patients.

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получавших терапию акалабрутинибом (метод Каплана–Майера): а – при терапии 1-й линии или по поводу рецидива; б – в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета; в – в зависимости от числа сопутствующих заболеваний; г – в зависимости от наличия делеции 17p/мутаций TP53; д – в зависимости от возраста; е – кумулятивный риск осложнений особого интереса

Fig. 2. Overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with acalabrutinib (Kaplan–Meier method): а – in first-line therapy or for relapse; б – depending on the presence or absence of diabetes mellitus; в – depending on the number of comorbidities; г – depending on the presence of 17p deletion/TP53 mutations; д – depending on age; е – cumulative risk of complications of special interest

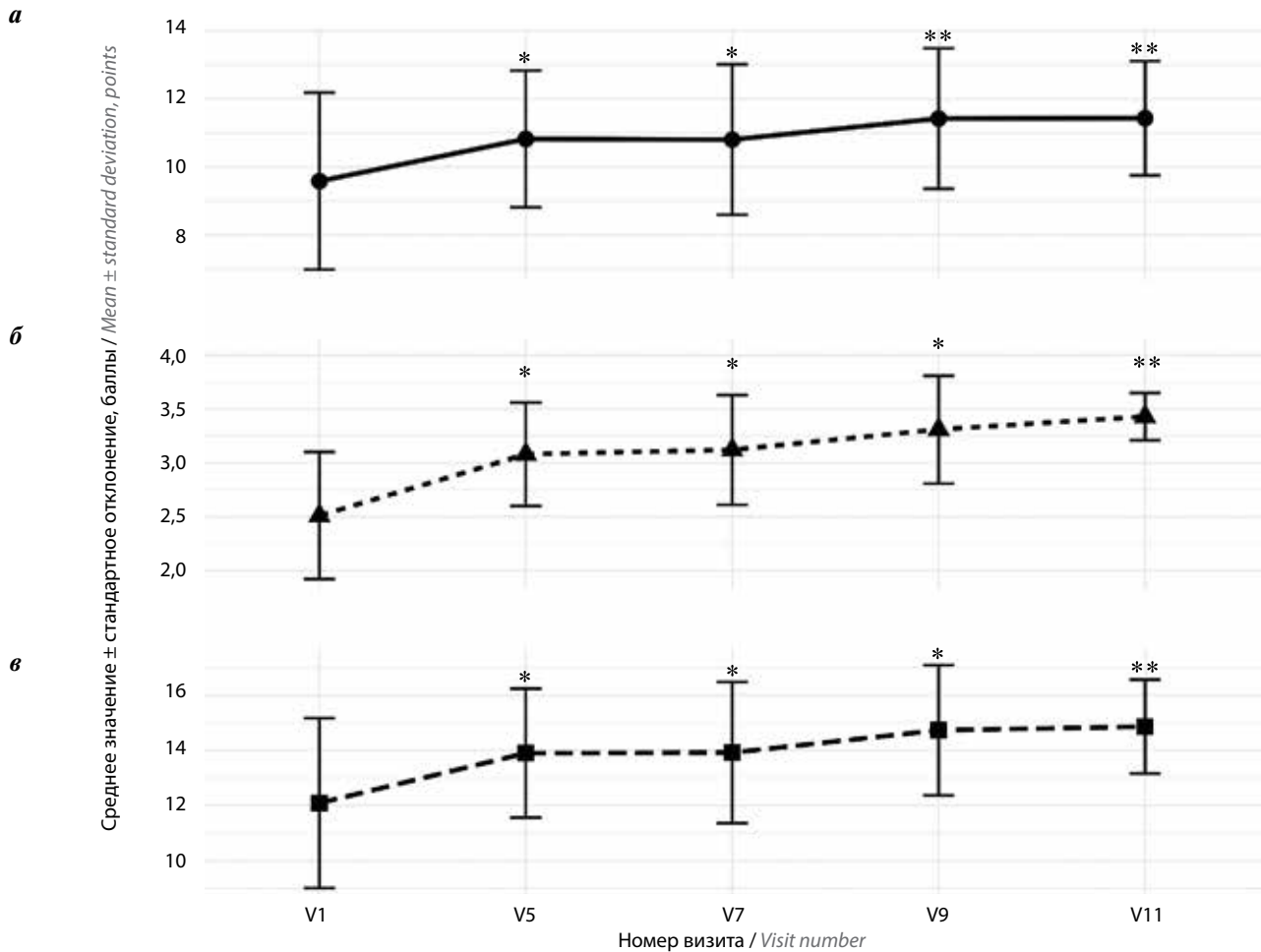


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни по шкале FACT-Leu ($n = 85$): а – FACT-G; б – FACT-Leu-компонент, соответствующий лейкозу; в – общая сумма баллов по FACT-Leu. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$

Fig. 3. Quality of life indicators dynamics (FACT-Leu scale) ($n = 85$): а – FACT-G; б – FACT-Leu component corresponding to leukemia; в – total score according to FACT-Leu. * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$

У пациентов старше 65 лет отмечалась тенденция к меньшей выживаемости, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,1$). Единственным параметром, статистически значимо ассоциированным с меньшей ОВ, оказался сахарный диабет (см. рис. 2, б), что, вероятно, связано с более высоким риском инфекционных осложнений в данной подгруппе.

С учетом ограниченного числа событий проведение многофакторного анализа не представлялось возможным.

Качество жизни по шкале FACT-Leu

Динамика показателей качества жизни пациентов по шкале FACT-Leu и ее компонентам – общей шкале FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General, функциональная оценка терапии рака – общая) и специфическому для лейкоза модулю – на различных визитах представлена на рис. 3. Во всех случаях отмечалась устойчивая тенденция к увеличению средней суммы баллов по сравнению с исходным визитом. Так, для FACT-G показатель увеличился с $9,58 \pm 2,60$

до $11,43 \pm 1,68$ балла; для лейкоз-специфического компонента – с $2,51 \pm 0,59$ до $3,43 \pm 0,22$ балла; для FACT-Leu – с $12,09 \pm 3,08$ до $14,86 \pm 1,70$ балла.

Начиная с визита 5 различия по сравнению с исходным уровнем достигали статистической значимости ($p < 0,001$), что свидетельствует о клинически значимом улучшении качества жизни пациентов на фоне терапии.

Оценка безопасности

На момент промежуточного анализа зарегистрировано 47 НЯ у 18 (21,2 %) пациентов. Наиболее часто НЯ относились к инфекциям и инвазиям (21 случай у 21 пациента), желудочно-кишечным нарушениям (5 случаев у 4 пациентов) и общим нарушениям (6 случаев у 3 пациентов). Из общего числа НЯ 20 эпизодов у 12 пациентов полностью разрешились, 14 НЯ у 5 пациентов оставались неразрешенными, исход 3 НЯ у 1 пациента был неизвестен, а 6 НЯ завершились летальным исходом (табл. 3).

Серьезные НЯ зарегистрированы у 11 пациентов (12,9 %), в общей сложности 12 эпизодов. У 2 пациентов

Таблица 3. Число пациентов с нежелательными явлениями, зарегистрированными после приема акалабрутиниба (n = 85)

Table 3. Number of patients with adverse events reported after receiving acalabrutinib (n = 85)

Класс систем органов (MedDRA) System organ class (MedDRA)	Число пациентов с НЯ, n (%) Number of patients with AE, n (%)	Число НЯ Number of AE	Число пациентов с СНЯ, n (%) Number of patients with SAE, n (%)	Число пациентов с НЛР, n (%) Number of patients with ADR, n (%)	Число НЛР Number of ADR	Число пациентов с СНЛР, n (%) Number of patients with SADR, n (%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования — рак прямой кишки Benign, malignant and unspecified neoplasms — rectal cancer	1 (1,2)	1	1 (1,2)	1 (1,2)	1	—
Желудочно-кишечные нарушения: Gastrointestinal disorders:	4 (4,7)	5				
диарея diarrhea	1 (1,2)	1				
кровоточивость десен bleeding gums	1 (1,2)	1	—	—	—	—
хронический панкреатит chronic pancreatitis	2 (2,4)	2				
тошнота nausea	1 (1,2)	1				
Инфекции и инвазии: Infections and infestations:	21 (24,7)	21	6 (7,1)	2 (2,4)	4	2 (2,4)
бессимптомная бактериурия asymptomatic bacteriuria	1 (1,2)	1	—	—	—	—
инфекция дыхательных путей respiratory tract infection	6 (7,0)	6	1 (1,2)	1 (1,2)	1	1 (1,2)
инфекция мочевыводящих путей urinary tract infection	2 (1,2)	2	—	1 (1,2)	1	—
коронавирусная инфекция coronavirus infection	4 (4,7)	4	2 (2,4)	—	—	—
некротизирующий фасциит necrotizing fasciitis	1 (1,2)	1	1 (1,2)	1 (1,2)	1	1 (1,2)
опоясывающий герпес herpes zoster	1 (1,2)	1	—	—	—	—
пневмония pneumonia	4 (4,7)	4	2 (2,4)	—	—	—
хронический гепатит В chronic hepatitis B	1 (1,2)	1	—	—	—	—
эпиглоттит epiglottitis	1 (1,2)	1	1 (1,2)	1 (1,2)	1	1 (1,2)
Нарушения метаболизма и питания: Metabolic and nutritional disorders:	2 (2,4)	4		1 (1,2)	3	
гиперурикемия hyperuricemia	1 (1,2)	1		—	—	
гипокалиемия hypokalemia	1 (1,2)	1	—	1 (1,2)	1	—
гипокальциемия hypocalcemia	1 (1,2)	1		1 (1,2)	1	
гипопротеинемия hypoproteinemia	1 (1,2)	1		1 (1,2)	1	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — объемное образование в легком Disorders of the respiratory system, thoracic organs and mediastinum — pulmonary mass	1 (1,2)	1	—	—	—	—
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Blood and lymphatic system disorders:	3 (3,5)	4		3 (3,5)	4	
анемия anemia	1 (1,2)	1	—	1 (1,2)	1	—
нейтропения neutropenia	2 (2,4)	3		2 (2,4)	3	

Окончание табл. 3

End of table 3

Класс систем органов (MedDRA) System organ class (MedDRA)	Число пациентов с НЯ, <i>n</i> (%) Number of patients with AE, <i>n</i> (%)	Число НЯ Number of AE	Число пациентов с СНЯ, <i>n</i> (%) Number of patients with SAE, <i>n</i> (%)	Число пациентов с НЛР, <i>n</i> (%) Number of patients with ADR, <i>n</i> (%)	Число НЛР Number of ADR	Число пациентов с СНЛР, <i>n</i> (%) Number of patients with SADR, <i>n</i> (%)
Нарушения со стороны нервной системы: Nervous system disorders:	3 (3,5)	3	1 (1,2)	2 (2,4)	2	
головная боль headache	2 (2,4)	2	—	2 (2,4)	2	—
острое нарушение мозгового кровообращения acute cerebrovascular accident	1 (1,2)	1	1 (1,2)	—	—	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: Renal and urinary disorders:	2 (2,4)	2	1 (1,2)			
гематурия hematuria	1 (1,2)	1	—	—	—	—
рак мочевого пузыря bladder cancer	1 (1,2)	1	1 (1,2)			
Нарушения со стороны сосудов — гипертонический криз Vascular disorders — hypertensive crisis	3 (3,5)	3	—	—	—	—
Общие нарушения и реакции в месте введения: General disorders and injection site reactions:	3 (3,5)	6	—	1 (1,2)	4	
астения asthenia	1 (1,2)	4	—	1 (1,2)	4	—
прогрессирование заболевания disease progression	3 (3,5)	3	3 (3,5)	—	—	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>18 (21,2)</i>	<i>47</i>	<i>11 (12,9)</i>	<i>5 (5,9)</i>	<i>18</i>	<i>2 (2,4)</i>

Примечание. Проценты рассчитывали от общего числа пациентов. MedDRA — Медицинский словарь для регуляторной деятельности; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление; НЛР — нежелательная лекарственная реакция; СНЛР — серьезная нежелательная лекарственная реакция.

Note. Percentages were calculated from the total number of patients. MedDRA — Medical Dictionary for Regulatory Activities; AE — adverse event; SAE — serious adverse event; ADR — adverse drug reaction; SADR — serious adverse drug reaction.

(3 НЯ) они привели к временной приостановке терапии. У 3 пациентов (3 СНЯ) отмечена окончательная отмена терапии вследствие прогрессирования заболевания, инфекции дыхательных путей и коронавирусной инфекции. Госпитализация потребовалась 3 пациентам (4 СНЯ) по поводу некротизирующего фасциита, эпиглоттита, пневмонии и прогрессирования заболевания. Кроме того, 6 СНЯ завершились летальным исходом (7,1 % всей популяции исследования).

Всего на момент промежуточного анализа зарегистрировано 18 нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у 5 пациентов (5,9 %), включая 3 серьезные НЛР у 2 пациентов (2,4 %). НЛР распределялись по следующим классам систем органов: инфекции и инвазии (4 НЛР у 2 пациентов), нарушения со стороны крови и лимфатической системы (4 НЛР у 3 пациентов), об-

щие нарушения и реакции в месте введения (4 НЛР у 1 пациента), нарушения метаболизма и питания (3 НЛР у 1 пациента), нарушения со стороны нервной системы (2 НЛР у 2 пациентов). К серьезным НЛР относились инфекции дыхательных путей, некротизирующий фасциит и эпиглоттит.

Восемь эпизодов НЛР у 5 пациентов полностью разрешились, 8 НЛР у 2 пациентов оставались неразрешенными, исход 1 НЛР был неизвестен, 1 НЛР завершилась летальным исходом.

Кумулятивный риск осложнений особого интереса представлен на рис. 2, е. Несмотря на то что у 3 пациентов до включения в исследование имелась пароксизмальная фибрилляция предсердий, новых случаев данного осложнения не зарегистрировано. Артериальная гипертензия выявлена у 3 пациентов (кумулятивный риск

к 12 мес — 4,3 %), инфекционные осложнения — у 18 (кумулятивный риск к 12 мес — 16 %; к 24 мес — 21,8 %).

Обсуждение

Полученные в настоящем промежуточном анализе данные демонстрируют высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности акалабрутиниба в условиях реальной клинической практики в России, что в целом согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований и международных наблюдательных программ. Особенностью данной когорты является высокая доля пациентов с неблагоприятными молекулярно-генетическими характеристиками, включая значительное распространение аберраций *TP53*, а также преобладание больных с рецидивирующим течением заболевания. Несмотря на это, уже к 16-й неделе терапии клинический ответ достигнут у подавляющего большинства пациентов, а к 18 мес отмечена высокая частота полного ответа, что свидетельствует о выраженной и быстрой противоопухолевой активности препарата в реальной практике.

Отдельного внимания заслуживает отсутствие значимых различий в ОВ в зависимости от ключевых биологических факторов риска, включая статус *TP53* и мутационный статус *IGHV*. Данный результат, вероятно, отражает способность ингибиторов ВТК нивелировать неблагоприятное прогностическое значение этих факторов, что ранее было показано в клинических исследованиях. В то же время ограниченное число событий и относительно короткий период наблюдения не позволяют делать окончательные выводы о влиянии этих параметров на долгосрочные исходы.

Интересным является отсутствие влияния коморбидности на показатели выживаемости при различных порогах ее оценки, что имеет важное практическое значение с учетом высокой частоты сопутствующих заболеваний в исследуемой популяции. Вместе с тем выявленная ассоциация сахарного диабета с меньшей ОВ, по-видимому, опосредована повышенным риском инфекционных осложнений, что подчеркивает необходимость более тщательного инфекционного мониторинга и профилактики в данной подгруппе пациентов.

Профиль безопасности акалабрутиниба в настоящем исследовании в целом соответствует ранее опубликованным данным. Наиболее частыми НЯ выступали инфекционные осложнения, что отражает как иммуносупрессивный эффект терапии, так и особенности популяции пациентов с ХЛЛ. При этом частота сердечно-сосудистых осложнений, включая фибрилляцию предсердий и артериальную гипертензию, оставалась низкой, что согласуется с известными преимуществами акалабрутиниба по сравнению с ингибиторами ВТК 1-го поколения. Низкая частота коррекции дозы и отмены терапии дополнительно подтверждает хорошую переносимость препарата в рутинной практике.

Отдельно следует отметить значимое улучшение качества жизни пациентов по шкале FACT-Leu, что является важным клиническим результатом, особенно в контексте длительной терапии. Полученные данные подтверждают, что терапия акалабрутинибом позволяет не только контролировать заболевание, но и улучшать субъективное состояние пациентов, что имеет принципиальное значение для хронических лимфо-пролиферативных заболеваний.

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшие размер выборки и число событий, а также промежуточный характер анализа, что снижает статистическую мощность и не позволяет провести полноценный многофакторный анализ. Кроме того, наблюдательный дизайн исследования может быть связан с потенциальным смещением отбора и неоднородностью подходов к ведению пациентов в различных центрах. Тем не менее такие данные отражают реальную клиническую практику и дополняют результаты рандомизированных исследований.

Заключение

В целом результаты промежуточного анализа подтверждают, что акалабрутиниб является эффективной и хорошо переносимой терапевтической опцией для пациентов с ХЛЛ в условиях реальной клинической практики, включая больных с неблагоприятными прогностическими факторами и значительной коморбидностью. Дальнейшее наблюдение за данной когортой позволит уточнить долгосрочные результаты терапии, а также определить факторы, влияющие на выживаемость и риск осложнений.

- Valiev T.T. Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2018;13(2):21–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31
7. Salles G., Duell J., González Barca E. et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4
8. Brooks T.R., Zabor E.C., Bedelu Y.B. et al. Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab. *Blood* 2025;146(18):2177–88. DOI: 10.1182/blood.2025029117
9. Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):790–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X
10. Gupta S., Bachanova V. CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: lessons learned from clinical trials and real world evidence. *Leuk Lymphoma* 2025;66(14):2588–600. DOI: 10.1080/10428194.2025.2560082
11. Chow V.A., Shadman M., Gopal A.K. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132(8):777–81. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839217
12. Bock A.M., Epperla N. Therapeutic landscape of primary refractory and relapsed diffuse large B-cell lymphoma: recent advances and emerging therapies. *J Hematol Oncol* 2025;18(1):68. DOI: 10.1186/s13045-025-01702-5
13. Deschênes-Simard X., Bromberg M., Devlin S.M. et al. Comparative real-world outcomes of CD19-directed CAR T-cell therapies in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2025;9(21):5571–84. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016778
14. Westin J.R., Oluwale O.O., Kersten M.J. et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2023;389(2):148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
15. Oluwale O.O., Neelapu S.S., Ray M.D. et al. Network meta-analysis of CAR T-cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024;24(6):457–65. DOI: 10.1080/14737140.2024.2343801
16. Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1403–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2
17. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel *versus* standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *J Clin Oncol* 2025;43(24):2671–78. DOI: 10.1200/JCO-25-00399
18. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2024;143(5):404–16. DOI: 10.1182/blood.2023020854
19. Конопля Н.Е., Каленик О.А., Демешко П.Д. и др. CAR T-клеточная терапия в реальной клинической практике: опыт РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2025;18(4):305–14. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-305-314
20. Konoplya N.E., Kalenik V.A., Dziameshka P.D. et al. CAR-T cell therapy in real-world clinical practice: an experience of the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2025;18(4):305–14. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-305-314
21. Zhao D., Ruan J., Wei C. et al. Clinical outcome and immunophenotype of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and relmabtagene autoleucel (relma-cel) in relapsed/refractory large B-cell lymphoma on Chinese population: a single-center experience. *Ann Hematol* 2025;104(10):5151–62. DOI: 10.1007/s00277-025-06541-5
22. Tang L., Cai D., Yan X., Mo W. Second-line chimeric antigen receptor T-cell therapy *versus* standard of care in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2026;132(4):e70317. DOI: 10.1002/cncr.70317
23. Staiger A.M., Ziepert M., Horn H. et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2515–26. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3660
24. Davies A.J., Barrans S., Stanton L. et al. Differential efficacy from the addition of bortezomib to R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma according to the molecular subgroup in the REMoDL-B study with a 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(15):2718–23. DOI: 10.1200/JCO.23.00033
25. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D. et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP *versus* placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366
26. Dickinson M.J., Carlo-Stella C., Morschhauser F. et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387(24):2220–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2206913
27. Rushton C.K., Arthur S.E., Alcaide M. et al. Genetic and evolutionary patterns of treatment resistance in relapsed B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(13):2886–98. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001696
28. Gao T., Suolitiken D., Yang C. et al. Assessing the effectiveness of etoposide treatment in adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2025;25(1):58. DOI: 10.1007/s10238-025-01570-w
29. Zhou D., Huang X., Zhu L. et al. Ruxolitinib combined with dexamethasone for adult patients with newly diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis in China. *Blood* 2025;146(3):318–27. DOI: 10.1182/blood.2024026139
30. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей. *Онкопедиатрия* 2016;3(2):125–32. DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547
31. Valiev T.T., Kovrigina A.M., Kluchagina Yu.I., Senderovich A.I. Cytogenetic research experience in pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Onkopediatriya* = *Oncoepidemiology* 2016;3(2):125–32. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547
32. Brudno J.N., Maus M.V., Hinrichs C.S. CAR T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review. *JAMA* 2024;332(22):1924–35. DOI: 10.1001/jama.2024.19462
33. Lin Y., Luo S., Wei J. et al. Limitations of CAR-T-cell therapy in hematologic malignancies: focusing on antigen escape and T-cell dysfunction. *Int J Mol Sci* 2025;26(19):9669. DOI: 10.3390/ijms26199669
34. Shah N.N., Fry T.J. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(6):372–85. DOI: 10.1038/s41571-019-0184-6
35. Beider K., Itzhaki O., Schachter J. et al. Molecular and functional signatures associated with CAR T cell exhaustion and impaired clinical response in patients with B cell malignancies. *Cells* 2022;11(7):1140. DOI: 10.3390/cells11071140
36. Casey M., Lee C., Kwok W.Y. et al. Regulatory T cells hamper the efficacy of T-cell-engaging bispecific antibody therapy. *Haematologica* 2024;109(3):787–98. DOI: 10.3324/haematol.2023.283758
37. Li J.P., Wang P., Liu F.F. et al. Assessment of the efficacy and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT using Deauville 5-point scale and ΔSUV_{max} methods in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2025;104(36):e44067. DOI: 10.1097/MD.00000000000044067
38. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma.

- N Engl J Med 2022;386(4):351–63.
DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
37. Kim T.M., Taszner M., Novelli S. et al. ELM-2 Investigators. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma [published correction appears in Ann Oncol 2025;36(3):352]. Ann Oncol 2024;35(11):1039–47.
DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2239
 38. Carlo-Stella C. Relapse after glofitamab, a novel unmet medical need with high rates of CD20 loss. Br J Haematol 2024;205(1): 17–9. DOI: 10.1111/bjh.19503
 39. Ladbury C., Thiruvengadam S.K., Othman T. et al. Role of salvage radiation treatment of relapses in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma post-autologous stem cell transplant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2022;113(3):594–601.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.02.015
 40. Tarella C., Sammassimo S., Frassoni S. et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an Italian multicenter collaborative study. Transplant Cell Ther 2025;31(10):806.e1–19.
DOI: 10.1016/j.jct.2025.06.004
 41. Zurko J., Ramdial J., Shadman M. et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. Haematologica 2023;108(1):98–109.
DOI: 10.3324/haematol.2022.281242
 42. Barone A., De Philippis C., Stella F. et al. Allogeneic transplantation after failure of chimeric antigen receptor-T cells and exposure to bispecific antibodies: feasibility, safety and survival outcomes. Br J Haematol 2025;207(3):956–64.
DOI: 10.1111/bjh.70010
 43. Min G.J., Jeon Y.W., Kim T.Y. et al. The salvage role of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Sci Rep 2023;13(1):17496.
DOI: 10.1038/s41598-023-44241-0
 44. Di Blasi R., Le Gouill S., Bachy E. et al. Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. Blood 2022;140(24):2584–93.
DOI: 10.1182/blood.2022016945
 45. Sorin M., Okde R., Goulet M. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy and bispecific antibody sequence for large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol 2026;13(2):e86–97.
DOI: 10.1016/S2352-3026(25)00318-7
 46. Sayyed A., Chen C., Gerbitz A. et al. Pretransplant blinatumomab improves outcomes in B cell acute lymphoblastic leukemia patients who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation. Transplant Cell Ther 2024;30(5):520.e1–12.
DOI: 10.1016/j.jct.2024.03.004

Вклад авторов

Е.Н. Кодрул, С.А. Волченков, Л.В. Филатова, Т.Ю. Семиглазова, И.С. Зюзгин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных литературы, предоставление и анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;

А.А. Ломазов, А.Л. Муравцева, И.В. Ишматова, А.А. Зверькова, Н.С. Колупаев, А.О. Елисеева, С.С. Елхова, Л.А. Крамынин, А.Г. Колготина: анализ данных литературы, написание и редактирование статьи.

Author's contributions

E.N. Kodrul, S.A. Volchenkov, L.V. Filatova, T.Yu. Semiglazova, I.S. Zyuzgin: concept and design development, literature review, provision and analysis of clinical, laboratory and instrumental data, article writing and editing, final article approval;

A.A. Lomazov, A.L. Muravtseva, I.V. Ishmatova, A.A. Zverkova, N.S. Kolupaev, A.O. Eliseeva, S.S. Elkhova, L.A. Kramynin, A.G. Kolgotina: literature review, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Кодрул / E.N. Kodrul: <https://orcid.org/0009-0009-7940-1555>
 С.А. Волченков / S.A. Volchenkov: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>
 Л.В. Филатова / L.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
 А.А. Ломазов / A.A. Lomazov: <https://orcid.org/0009-0007-3826-8386>
 А.Л. Муравцева / A.L. Muravtseva: <https://orcid.org/0000-0002-4221-4248>
 И.В. Ишматова / I.V. Ishmatova: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>
 А.А. Зверькова / A.A. Zverkova: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>
 Н.С. Колупаев / N.S. Kolupaev: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>
 А.О. Елисеева / A.O. Eliseeva: <https://orcid.org/0009-0009-4176-6444>
 С.С. Елхова / S.S. Elkhova: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>
 Л.А. Крамынин / L.A. Kramynin: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>
 А.Г. Колготина / A.G. Kolgotina: <https://orcid.org/0009-0001-2174-9083>
 Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
 И.С. Зюзгин / I.S. Zyuzgin: <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 26.01.2026. **Принята к публикации:** 10.03.2026. **Опубликована онлайн:** 25.06.2026.

Article submitted: 26.01.2026. **Accepted for publication:** 10.03.2026. **Published online:** 25.06.2026.

Мониторинг минимальной остаточной болезни методами многоцветной проточной цитометрии и аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на мутацию p.L265P гена MYD88 у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема

И.В. Гальцева¹, А.Б. Винникова¹, А.Е. Грачев¹, А.А. Куликов², Ю.А. Цой¹, К.А. Никифорова¹,
Н.М. Капранов¹, С.М. Куликов¹, С.Э. Старченко¹, Н.А. Северина¹, Е.Е. Никулина¹,
А.Б. Судариков¹, Е.О. Грибанова¹, Е.Е. Звонков¹, В.В. Троицкая¹, Е.Н. Паровичникова¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Анастасия Борисовна Винникова anastasiavinci@mail.ru

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – редкая индолентная лимфома, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга лимфоплазмочитарными клетками и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) М. В целях первичной диагностики и оценки глубины ремиссии также применяется аллель-специфичная полимеразная цепная реакция (АС-ПЦР) для количественной оценки мутации p.L265P гена MYD88 с чувствительностью 0,1 %. Оценка ответа на лечение проводится согласно международным критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть), которые основаны на регрессии клинической симптоматики заболевания, снижении концентрации моноклонального IgM в сыворотке крови. Однако этот подход не всегда отражает полную элиминацию опухолевого клона. Поскольку концентрация IgM в сыворотке крови, определенная методом электрофореза, может сохраняться даже при отсутствии опухолевых клеток в костном мозге (до 6 мес), возможно применение методов, основанных на изучении характеристик опухолевого клона, таких как многоцветная проточная цитометрия (МПЦ). Целесообразность мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) методом МПЦ, который является стандартом оценки глубины ремиссии при многих других гемобластозах, при МВ однозначно не определена.

Цель исследования – сопоставить МОБ-положительный/отрицательный статус, определенный методом МПЦ, с наличием/отсутствием мутации p.L265P гена MYD88, определенной методом АС-ПЦР, и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с МВ.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов с МВ, которым проводили терапию в НМИЦ гематологии в период 2017–2025 гг. Диагноз установлен в соответствии с международными критериями (2-IWWM (2nd International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, II Международный семинар по макроглобулинемии Вальденстрема) 2002, NCCN 2025) и российскими клиническими рекомендациями. В целях оценки глубины ремиссии использовали методы 13-цветной МПЦ и АС-ПЦР для детекции мутации p.L265P гена MYD88 в аспирате костного мозга.

Результаты. Достижение МОБ-отрицательного статуса статистически значимо чаще ассоциировалось с более низкой исходной опухолевой нагрузкой (В-клеточная инфильтрация, уровень IgM, β2-микроглобулина) и более высокими показателями гемоглобина и тромбоцитов. Регресс клинических проявлений (гепатоспленомегалии, В-симптомов) не являлся однозначным предиктором достижения МОБ-отрицательного статуса. Результаты исследования подтвердили прогностическую значимость мониторинга МОБ методом МПЦ для оценки вероятности прогрессирования. Наличие мутации p.L265P гена MYD88 не подтверждено в качестве фактора неблагоприятного прогноза и продолжает изучаться.

Заключение. МПЦ – универсальный метод как первичной диагностики, так и мониторинга МОБ при МВ. Комплексный мониторинг МОБ методами МПЦ и АС-ПЦР на наличие мутации гена MYD88 имеет прогностическую ценность при МВ. Достижение двойного отрицательного статуса (МПЦ-/MYD88-) – объективный маркер максимально глубокой ремиссии.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, иммунофенотипирование, минимальная остаточная болезнь, молекулярно-генетическое исследование, мутация p.L265P гена MYD88, аллель-специфичная полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Гальцева И.В., Винникова А.Б., Грачев А.Е. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни методами многоцветной проточной цитометрии и аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на мутацию p.L265P гена *MYD88* у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. Онкогематология 2026;21(2):53–63.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-53-63>

Minimal residual disease monitoring using multicolor flow cytometry and allele-specific polymerase chain reaction for the *MYD88* gene p.L265P mutation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia

I.V. Galtseva¹, A.B. Vinnikova¹, A.E. Grachev¹, A.A. Kulikov², Yu.A. Tsoy¹, K.A. Nikiforova¹, N.M. Kapranov¹, S.M. Kulikov¹, S.E. Starchenko¹, N.A. Severina¹, E.E. Nikulina¹, A.B. Sudarikov¹, E.O. Gribanova¹, E.E. Zvonkov¹, V.V. Troitskaya¹, E.N. Parovichnikova¹

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

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Anastasiya Borisovna Vinnikova anastasiavinci@mail.ru

Background. Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is a rare indolent lymphoma characterized by bone marrow infiltration by lymphoplasmacytic cells and monoclonal immunoglobulin (Ig) M secretion. For primary diagnosis and assessment of remission depth, allele-specific polymerase chain reaction (AS-PCR) is also used to quantitatively assess the p.L265P mutation of the *MYD88* gene with a sensitivity of 0.1 %. The treatment response is assessed according to the international NCCN (National Comprehensive Cancer Network) criteria, which are based on the regression of clinical symptoms and a decrease in serum monoclonal IgM concentration. However, this approach does not always reflect complete elimination of the tumor clone. Since the serum IgM concentration, determined by electrophoresis, can be maintained even in the absence of tumor cells in the bone marrow (up to 6 months), it is possible to use methods based on tumor clone characteristics, such as multicolor flow cytometry (MFC). The usefulness of minimal residual disease (MRD) monitoring using the MFC method, which is the standard for assessing remission depth in many other hematological malignancies, in WM has not been clearly determined.

Aim. To compare the MRD-positive/negative status by MFC with the presence/absence of *MYD88* gene p.L265P mutation by AS-PCR and clinical and laboratory characteristics of WM patients.

Materials and methods. The study included 70 patients with WM who received treatment at the National Medical Research Center for Hematology between 2017 and 2025. The diagnosis was established in accordance with international criteria (2-IWWM (2nd International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia) 2002, NCCN 2025) and Russian clinical guidelines. To assess the remission depth, 13-color MFC and AS-PCR to detect *MYD88* gene p.L265P mutation in bone marrow aspirate were used.

Results. Achieving MRD-negative status was statistically significantly more often associated with a lower baseline tumor burden (B-cell infiltration, IgM and β_2 -microglobulin levels) and higher hemoglobin and platelet counts. Regression of clinical manifestations (hepatosplenomegaly, B-symptoms) was not a clear predictor of achieving MRD-negative status. The study results confirmed the prognostic value of MRD monitoring by MFC for assessing the progression probability. The presence of *MYD88* gene p.L265P mutation has not been confirmed as an unfavorable prognostic factor and continues to be studied.

Conclusion. MFC is a universal method for both primary diagnosis and MRD monitoring in WM. Comprehensive MRD monitoring using MFC and AS-PCR for *MYD88* gene mutation has prognostic value in WM. Achieving a double negative status (MFC⁻/*MYD88*⁻) is an objective marker of maximal complete remission.

Keywords: Waldenstrom's macroglobulinemia, immunophenotyping, minimal residual disease, molecular genetic testing, p.L265P mutation of the *MYD88* gene, allele-specific polymerase chain reaction

For citation: Galtseva I.V., Vinnikova A.B., Grachev A.E. et al. Minimal residual disease monitoring using multicolor flow cytometry and allele-specific polymerase chain reaction for the *MYD88* gene p.L265P mutation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(2):53–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-53-63>

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — редкая В-клеточная лимфома, которая характеризуется инфильтрацией костного мозга мелкими В-лимфоцитами, проплазмоцитами, плазматическими клетками и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) М. Заболевание может протекать с такими клиническими проявления-

ми, как гипервискозный синдром, анемия, лимфаденопатия, спленомегалия и нейропатия. Одним из клинических проявлений заболевания выступает гемолиз. Развитие гемолиза при МВ опосредовано иммунологическими свойствами моноклонального парапротеина IgM, который может выступать в роли аутоантител к антигенам эритроцитов, помимо холодовых антител [1].

Для подтверждения диагноза МВ, помимо определения клинической картины (гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, спленомегалия, нейропатия), проводятся лабораторные исследования. Иммунохимическое исследование сыворотки крови применяется для обнаружения секреции моноклонального IgM; морфологическое исследование аспирата костного мозга, а также гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата — для выявления лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга. Для выявления мутации L265P в гене белка MYD88 выполняют молекулярно-генетическое исследование. При иммунофенотипическом исследовании клеток костного мозга методом проточной цитометрии устанавливается иммунофенотип опухолевых клеток: В-клеток (CD138⁺, CD38⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD45⁺, CD27⁺) и плазматических клеток (CD138⁺, CD38⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD45⁺, CD27⁺) с экспрессией моноклонального специфического IgM и рестрикцией внутриклеточных легких цепей Ig в обеих популяциях. Характеристика популяций является решающим фактором для дифференциальной диагностики при недостаточной информативности других методов. Оценку экстрамедуллярных очагов проводят с помощью инструментальных методов: позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии.

Оценку ответа на лечение проводят согласно международным критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть), которые основаны на регрессии клинической симптоматики и снижении концентрации моноклонального IgM в сыворотке крови [2, 3]. Однако эти критерии не всегда позволяют объективно оценить глубину достигнутой ремиссии, так как концентрация IgM, определенная методом электрофореза, может медленно снижаться в сыворотке крови даже при отсутствии опухолевых клеток в костном мозге. Также существуют методические сложности определения IgM в небольших концентрациях (<5 г/л, следовая секреция), когда точно определить количество IgM невозможно из-за фона поликлональных Ig [4]. Это обуславливает необходимость внедрения дополнительных методов оценки ремиссии и минимальной остаточной болезни (МОБ).

Мониторинг МОБ является стандартом оценки эффективности терапии и важным прогностическим маркером при острых лейкозах, множественной миеломе и лимфомах. При МВ значимость мониторинга остаточной опухолевой популяции активно изучается. В настоящее время в практике используют 2 метода: иммунофенотипирование (ИФТ) клеток костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) и молекулярно-генетическое исследование мутации гена MYD88.

У большинства пациентов с МВ (80–90 %) обнаруживают мутацию pL265P в гене, кодирующем белок MYD88, приводящую к аминокислотной замене лейцина на пролин в 265-й позиции белка [5]. Мутантный белок MYD88 опосредует активацию сигнального каскада NF-κB через взаимодействие с киназами IRAK и BTK, что, в свою очередь, индуцирует перекрестную активацию пути JAK-STAT3. Это способствует выживанию, пролиферации и устойчивости к апоптозу злокачественных В-клеток [6]. Детекция мутации p.L265P гена MYD88 как в клональных В-клетках, так и в плазматических клетках подтверждает их общее происхождение [5]. Примерно у 30–40 % пациентов с МВ выявляются мутации в гене CXCR4 (хемокиновый рецептор типа 4), ассоциированные с процессами миграции и адгезии опухолевых клеток и обуславливающие резистентность к терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона, такими как ибрутиниб [7]. Наблюдается несколько молекулярных генотипов, формируемых комбинацией статусов генов MYD88 и CXCR4 (мутантный MYD88 с диким типом CXCR4, дикий тип MYD88 с мутантным CXCR4, дикий тип обоих генов, мутантный MYD88 с мутантным CXCR4), которые коррелируют с различной скоростью достижения ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Существуют исследования, в которых показано, что пациенты с MYD88 дикого типа характеризуются менее благоприятным прогнозом: медиана их общей выживаемости составляет 4,7 года против 10 лет у носителей мутации L265P [7]. Эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона в этой группе также существенно ниже: частота достижения общего ответа достигает 60–70 %, полного или очень хорошего частичного ответа — не превышает 28 %, в то время как у пациентов с мутацией MYD88 частота общего ответа достигает 90 %, а очень хорошего частичного/полного ответа — 25–45 % [8]. Для MYD88 дикого типа характерны клинические особенности, такие как менее выраженная инфильтрация костного мозга и более высокая частота экстрамедуллярных поражений [9].

Мутация p.L265P гена MYD88 встречается не только при МВ, но и примерно у 60 % пациентов с IgM-секретирующей моноклональной гаммапатией неясного значения (IgM-МГНЗ), что расценивается как прогностический фактор трансформации в МВ [10]. Доказано, что риск прогрессирования IgM-МГНЗ у носителей данной мутации значимо выше. На момент установления диагноза у этих пациентов регистрируется более тяжелое течение заболевания, характеризующееся повышенным уровнем IgM, более глубокой супрессией поликлональных IgG и IgA, а также высокой частотой экскреции белка Бенс-Джонса в моче. Эти данные позволяют предположить существование 2 различных подтипов IgM-МГНЗ: с мутацией p.L265P гена MYD88, обладающего высоким риском трансформации в МВ, и с диким типом MYD88, для которого характерно индолентное течение [11].

Изучаются мутации других прогностически значимых генов, которые выявляются при других гемобластозах и МВ. Мутации гена — супрессора опухолевого роста *TP53* детектируются при МВ в 7–25 % случаев и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, проявляющимся снижением частоты достижения глубоких ответов на терапию и выживаемости без прогрессирования [2, 12]. Еще одним генетическим нарушением является мутация в гене *ARID1A*, обнаруживаемая у 17 % пациентов. Белок ARID1A входит в состав SWI/SNF (хроматин-ремоделирующий комплекс) и участвует в регуляции транскрипции, репарации ДНК и сегрегации хромосом. Сочетанное наличие мутаций в генах *ARID1A* и *MYD88* (p.L265P) ассоциировано с агрессивным течением заболевания [7].

Наличие мутации p.L265P гена *MYD88* позволяет отличить МВ от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, имеющих сходные клинкоморфологические проявления, такие как лимфома маргинальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз и IgM-секретирующая множественная миелома, при которых эта мутация либо отсутствует, либо выявляется крайне редко [6]. Несмотря на высокую частоту встречаемости мутации (80–90 % случаев), ее наличие, как и отсутствие, не является решающим критерием для установления диагноза МВ. Для более точной диагностики и оценки глубины ремиссии рекомендовано дополнительное исследование методом ИФТ с применением МПЦ, с помощью которого возможно изучить 2 aberrantные популяции: моноклональные В-лимфоциты и моноклональные плазматические клетки [5, 13].

Определение МОБ методом МПЦ и оценка мутации p.L265P гена *MYD88* методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) применимы для более достоверной оценки эффективности терапии и прогнозирования течения заболевания.

В НМИЦ гематологии для оценки остаточных опухолевых клеток в костном мозге у пациентов с МВ используются 2 метода: МПЦ и АС-ПЦР.

Цель исследования — сопоставить МОБ-положительный/отрицательный статус, определенный методом МПЦ, с наличием/отсутствием мутации гена *MYD88* (L265P), выявленной с помощью АС-ПЦР, и клинко-лабораторными характеристиками пациентов с МВ.

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов с МВ, которым за период 2017–2025 гг. установлен диагноз и проведена оценка ответа на лечение в соответствии с международными критериями (NCCN 2025) и клиническими рекомендациями (2024) (табл. 1).

Медиана возраста пациентов составила 57 (23–77) лет, соотношение полов — 2:1: 65 % ($n = 45$) мужчин, 35 % ($n = 25$) женщин.

Для мониторинга мутации гена *MYD88* на 1-й месяц после индукции выполняли молекулярно-генети-

ческое исследование мутации p.L265P в гене *MYD88* методом ПЦР с количественным определением. В дебюте заболевания 68 (97 %) из 70 пациентов выполнена АС-ПЦР, из них у 50 (71 %) подтверждена мутация гена *MYD88* и 50 (71 %) пациентам после индукционной терапии выполнены ИФТ 13-цветной МПЦ и молекулярно-генетическое исследование мутации p.L265P гена *MYD88*.

В зависимости от сочетания остаточных популяций опухолевых клеток пациенты разделены на 4 группы: с отсутствием опухолевых В- и плазматических клеток (МОБ^{-/-}), наличием только aberrantных плазматических клеток (МОБ^{-/+}), только aberrantных В-клеток (МОБ^{+/+}), aberrantных В- и плазматических клеток (МОБ^{+/+}).

Прогностическую оценку заболевания проводили с использованием 2 шкал. Согласно классической международной прогностической системе IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia, Международная прогностическая система для макроглобулинемии Вальденстрема), большинство пациентов относились к группе промежуточного риска (42 %; $n = 29$); группы низкого и высокого риска составили 34 % ($n = 24$) и 24 % ($n = 17$) пациентов соответственно. По данным пересмотренной шкалы IPSSWM (RIPSSWM), наибольшее число пациентов вошли в группы низкого (30 % ($n = 21$)) и промежуточного (31,5 % ($n = 22$)) риска; в группу очень низкого риска вошли 18,5 % ($n = 13$) пациентов, высокого риска — 17,2 % ($n = 12$); группа очень высокого риска представлена единичными случаями: 2,8 % ($n = 2$) пациентов [14].

Пациентам проведена терапия по протоколам, разработанным в НМИЦ гематологии: в 55,7 % ($n = 39$) случаев — R-EPOCH (ритуксимаб + этопозид + доксорубин + винкристин + циклофосфамид + преднизолон)/R-BAC (ритуксимаб + бендамустин + цитарабин) с добавлением ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниб; в 32,9 % ($n = 23$) — RBVD (ритуксимаб + бендамустин + бортезомиб + дексаметазон); в 8,6 % ($n = 6$) случаев использовали стандартную схему RB (ритуксимаб + бендамустин); 23 (32,8 %) пациентам выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

В целях мониторинга МОБ проведено ИФТ клеток костного мозга методом МПЦ 66 пациентам на 1-й месяц после окончания индукционной терапии. Панель для мониторинга МОБ включала антигены для В-клеток: поверхностные CD138, CD38, CD19, CD20, CD22, CD45, CD27, цитоплазматические антигены λ и κ IgM, а также плазматических клеток: поверхностные CD138, CD38, CD19, CD20, CD22, CD45, CD27 и цитоплазматические антигены λ и κ IgM. Проточную цитометрию выполняли с помощью 13-цветных проточных цитометров: CytoFLEX и DxFLEX (Beckman Coulter, США). Материалом для исследования являлся аспират костного мозга с антикоагулянтом трикалийевого

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Параметр Parameter	MYD88 ⁺ (n = 50; 71,5 %)	MYD88 ⁻ (n = 18; 25,7 %)	Не проводили исследование MYD88 (n = 2; 2,8 %) MYD88 analysis was not performed (n = 2; 2.8 %)
Пол (женский/мужской), n (%) Gender (female/male), n (%)	15 (30)/35 (70)	10 (55,6)/8 (44,4)	0/2 (100)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	58,5 (23–77)	55,5 (33–67)	65 (60; 70)
Группа риска по IPSSWM, n (%): IPSSWM risk group, n (%):			
низкий low	17 (34)	7 (38,9)	1 (50)
промежуточный intermediate	21 (42)	7 (38,9)	0
высокий high	12 (24)	4 (22,2)	1 (50)
Группа риска по RIPSSWM, n (%): RIPSSWM risk group, n (%):			
очень низкий very low	9 (18)	4 (22,2)	0
низкий low	14 (28)	7 (38,9)	0
промежуточный intermediate	16 (32)	4 (22,2)	2 (100)
высокий high	9 (18)	3 (16,7)	0
очень высокий very high	2 (4)	0	0

Примечание. IPSSWM – Международная прогностическая система для макроглобулинемии Вальденстрема; RIPSSWM – пересмотренная Международная прогностическая система для макроглобулинемии Вальденстрема.

Note. IPSSWM – International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia; RIPSSWM – Revised International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia.

этилендиаминтетраацетата замещенного. Анализ данных осуществляли в программе Kaluza 2.3 (Beckman Coulter, США). Чувствительность метода составила 0,001 % и выше.

Исследование мутации p.L265P гена MYD88 выполняли методом АС-ПЦР с количественной оценкой в дебюте и последующим мониторингом после индукционной терапии. Анализ выполняли с помощью прибора Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, США); чувствительность метода составила 0,1 %.

Для анализа результатов использованы классические методы описательной статистики и частотный анализ. Сравнение численных признаков в группах проводили с использованием непараметрических критериев. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий Фишера. Согласованность между методами оценивали по коэффициенту к Коэна.

Все этапы статистической обработки выполняли с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Согласно классическим критериям IPSSWM, когорта разделена на группы низкого (n = 24; 34,3 %), промежуточного (n = 29; 41,4 %) и высокого (n = 17;

24,3 %) риска. В группе промежуточного риска 58,6 % (n = 17) пациентов проведена терапия R-EPOCH/R-BAC + ибрутиниб, схему RBBD применяли 34,5 % (n = 10) пациентов. Среди пациентов группы высокого риска более чем в половине случаев (n = 9; 52,9 %) проведена интенсивная терапия (R-EPOCH/R-BAC + ибрутиниб); протоколы RBBD и RB использовали в 35,3 и 5,9 % случаев соответственно.

Во всех прогностических группах наиболее часто используемой терапией индукции стал режим R-EPOCH/R-BAC + ибрутиниб (n = 39; 55,7 %), за которым следовала схема RBBD (n = 23; 32,9 %).

По результатам анализа когорты больных согласно шкале RIPSSWM большинство пациентов относились к группам низкого (n = 21; 30,0 %) и промежуточного (n = 22; 31,4 %) риска; группу высокого риска составили 17,14 % (n = 12) пациентов. Большинству пациентов группы высокого риска (75 %; n = 9) проводили интенсивную индукционную терапию R-EPOCH/R-BAC в сочетании с ибрутинибом. Пациентам группы очень низкого риска (n = 13) назначены схемы RBBD (23,1 %) и RB (23,1 %). Пациентам группы очень высокого риска (n = 2) проведена терапия

по протоколам RBVD и RB в связи с сопутствующей соматической патологией.

Результаты

Характеристика клинических и лабораторных показателей в дебюте заболевания у пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса ($n = 16$), и пациентов с любым типом МОБ-положительного статуса (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/-}, МОБ^{+/+}) ($n = 50$) представлена в табл. 2.

У пациентов, впоследствии достигших МОБ-отрицательного статуса, в дебюте МВ отмечено меньшее

количество aberrантных В-клеток (медиана 3,57 %), чем у пациентов с МОБ-положительным статусом (10,35 %). Медиана количества aberrантных плазматических клеток была несколько выше в группе МОБ⁺ (0,22 и 0,40 % соответственно).

Медиана аллельной нагрузки мутации p.L265P гена *MYD88* у пациентов, достигших МОБ^{-/-}-статуса, составляла в дебюте 20,5 %, тогда как у пациентов с сохраняющимся опухолевым клоном после индукции в дебюте этот показатель был значительно ниже — 5,6 %.

Медиана концентрации IgM в группе пациентов, которые достигли МОБ^{-/-}-статуса, изначально была

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в дебюте заболевания в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ), определенного методом многоцветной проточной цитометрии после терапии

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients at the disease onset depending on minimal residual disease (MRD) status by multicolor flow cytometry after therapy

Параметр Parameter	МОБ ^{-/-} ($n = 16$) MRD ^{-/-} ($n = 16$)	МОБ ⁺ (МОБ ^{-/+} , МОБ ^{+/-} , МОБ ^{+/+}) ($n = 50$) MRD ⁺ (MRD ^{-/+} , MRD ^{+/-} , MRD ^{+/+}) ($n = 50$)	<i>p</i>
Медиана уровня aberrантных В-клеток (диапазон), % Median aberrant B cell count (range), %	3,57 (0–76,16)	10,36 (0–77)	0,19
Медиана уровня aberrантных плазматических клеток (диапазон), % Median aberrant plasma cell count (range), %	0,23 (0–1,60)	0,40 (0,02–19,00)	0,01
Медиана содержания парапротеина в крови (диапазон), г/л Median blood paraprotein level (range), g/L	21,15 (1,00–71,10)	39,0 (9,4–80,0)	0,02
Медиана уровня β2-микроглобулина (диапазон), г/л Median β2-microglobulin level (range), g/L	3,67 (2,30–7,85)	4,67 (2,80–11,40)	0,3
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), Е/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	252 (124–803)	194 (62–967)	0,08
Медиана уровня альбумина (диапазон), г/л Median albumin level (range), g/L	33,9 (26,0–44,0)	33,6 (22,0–45,6)	0,9
Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	92,5 (49,0–132,0)	88 (49–129)	0,75
Медиана уровня тромбоцитов (диапазон), ×10 ⁹ /л Median platelet count (range), ×10 ⁹ /L	189 (22–428)	142 (3–513)	0,09
Медиана аллельной нагрузки мутации <i>MYD88</i> (диапазон), % Median allele load of <i>MYD88</i> mutation (range), %	20,5 (1,8–69,0)	5,60 (0,09–71,00)	0,34
Гепатоспленомегалия, <i>n</i> (%) Hepatosplenomegaly, <i>n</i> (%)	8 (50)	30 (60)	0,65
Лимфаденопатия, <i>n</i> (%) Lymphadenopathy, <i>n</i> (%)	9 (56,3)	29 (58)	0,83
Гипервискозный синдром, <i>n</i> (%) Hyperviscosity syndrome, <i>n</i> (%)	5 (31,3)	13 (26)	0,5
В-симптомы, <i>n</i> (%) B-symptoms, <i>n</i> (%)	4 (25)	8 (16)	0,47
Полинейропатия, <i>n</i> (%) Polyneuropathy, <i>n</i> (%)	1 (6,3)	2 (4)	1
Мутация L265P в гене <i>MYD88</i> , <i>n</i> (%) L265P mutation in the <i>MYD88</i> gene, <i>n</i> (%)	12 (75)	38 (76)	0,5

почти в 2 раза ниже — 21,15 г/л по сравнению с пациентами с персистирующей МОБ (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/-}, МОБ^{+/+}), у которых медиана количества парапротеина составила 39,0 г/л. Концентрация прогностического маркера β2-микроглобулина была ниже в группе МОБ^{-/-} (медиана 3,67 мг/л), чем в группе с МОБ-положительным статусом (медиана 4,67 мг/л).

У пациентов, которые после индукционной терапии достигли МОБ^{-/-}-статуса, в дебюте заболевания была ниже степень тяжести анемии (уровень гемоглобина 92,5 г/л), тромбоцитопении ($189,0 \times 10^9/\text{л}$), в то время как в группе с сохраняющейся МОБ эти показатели составили 88,0 и $142,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Медиана концентрации других прогностических маркеров, таких как лактатдегидрогеназа и альбумин, в группе МОБ^{-/-} составили 124 Е/л и 26 г/л, в группе с МОБ-положительным статусом — 62 Е/л и 22 г/л соответственно.

Мы провели анализ частоты встречаемости ключевых клинических проявлений МВ в зависимости от достижения МОБ-отрицательного статуса (см. табл. 2).

Частота гепатоспленомегалии и лимфаденопатии в дебюте заболевания была незначительно выше у пациентов с персистирующей МОБ. Так, среди МОБ-положительных пациентов (по данным МПЦ) гепатоспленомегалия наблюдалась в 63,8 % ($n = 30$) случаев, а лимфаденопатия — в 63 % ($n = 29$). В группе пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса, эти симптомы встречались одинаково часто (57 и 60 % соответственно). Частота гипервискозного синдрома составляла 38,46 % в группе МОБ^{-/-} и 28,26 % в группе с МОБ-положительным статусом. В-симптомы (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела) чаще наблюдались у пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса (26,67 % против 17,78 % в группе с МОБ-положительным статусом).

В дебюте заболевания 68 из 70 пациентов выполнена АС-ПЦР, из них у 50 (70 %) подтверждена мутация гена *MYD88*; этим пациентам выполнено определение МОБ методом МПЦ на 1-й месяц после индукционной терапии. Из 16 пациентов с МОБ^{-/-}-статусом у 12 (75 %) в дебюте заболевания выявлялась мутация гена *MYD88*; в группе с МОБ-положительным статусом ($n = 50$) — у 38 (76 %) пациентов.

Таким образом, не выявлено четкой ассоциации между клиническими симптомами заболевания и достижением/недостижением МОБ-отрицательного статуса.

На следующем этапе исследования 50 пациентам на 1-й месяц после индукционной терапии одновременно выполнены ИФТ 13-цветной МПЦ и молекулярно-генетическое исследование мутации p.L265P гена *MYD88* (табл. 3).

Выявлено, что 16 пациентов достигли МОБ^{-/-}-статуса на 1-й месяц после индукционной терапии, из них 14 пациентам выполнили АС-ПЦР для оценки мутации гена *MYD88*: у 12 мутация не обнаружена, у 2 мутация сохранялась на 1-й месяц после индукционной терапии. У 19 из 36 пациентов с МОБ-положительным статусом, определенным методом МПЦ (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/-}, МОБ^{+/+}), мутация гена *MYD88* не выявлена. Коэффициент согласия $\kappa = 0,24$ (95 % доверительный интервал 0,04–0,44; $p = 0,03$), что указывает на невысокую согласованность между изучаемыми методами. При подробном рассмотрении вариантов МОБ-положительного статуса обнаружены следующие данные: у 16 пациентов с персистенцией только плазматических клеток мутация *MYD88* не определялась. У 4 из 6 пациентов группы МОБ^{+/+} сохранялась мутация гена *MYD88*.

У пациентов, достигших МОБ^{-/-}-статуса по данным МПЦ ($n = 16$), по результатам морфологического исследования обнаружены и плазматические клетки, и лимфоциты (табл. 4). Медиана общего содержания лимфоцитов в миелограмме составила 10,6 % (1,2–51,0 %), а плазматических клеток — 0,4 % (0–0,8 %). В задачу морфологического метода не входила оценка aberrантности лимфоцитов и плазматических клеток. Результаты сопоставления данных миелограммы и МПЦ носят описательный характер.

У пациентов с МОБ^{-/+}-статусом (изолированная персистенция aberrантных плазматических клеток) ($n = 29$) медиана общего содержания плазмоцитов по данным цитологического исследования составила 0,8–8,2 %. В то же время по результатам метода МПЦ медиана количества aberrантных плазматических клеток составила 0,171 % (максимум 0,93 %). Это свидетельствует о том, что стандартная миелограмма не позволяет дифференцировать реактивный плазмоцитоз

Таблица 3. Статус минимальной остаточной болезни (МОБ) после индукции при наличии/отсутствии мутации *MYD88*, n (%)

Table 3. Minimal residual disease (MRD) status after induction in the presence/absence of *MYD88* mutation, n (%)

Мутация <i>MYD88</i> <i>MYD88</i> mutation	МОБ ^{-/-} ($n = 14$) MRD ^{-/-} ($n = 14$)	МОБ ^{-/+} ($n = 29$) MRD ^{-/+} ($n = 29$)	МОБ ^{+/-} ($n = 1$) MRD ^{+/-} ($n = 1$)	МОБ ^{+/+} ($n = 6$) MRD ^{+/+} ($n = 6$)
Отсутствует Absence	12 (85,7)	16 (54,2)	1 (100)	2 (33,3)
Имеется Presence	2 (14,3)	13 (44,8)	0	4 (66,7)

Таблица 4. Результаты сопоставления данных исследований остаточного опухолевого клона методами многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) и цитологическим после индукционной терапии, медиана (диапазон), %

Table 4. Comparison of residual tumor clone detection after induction therapy using multicolor flow cytometry (MFC) and cytological methods, median (range), %

Параметр Parameter	МОБ ^{-/-} (n = 16) MRD ^{-/-} (n = 16)	МОБ ^{-/+} (n = 29) MRD ^{-/+} (n = 29)	МОБ ^{+/-} (n = 1) MRD ^{+/-} (n = 1)	МОБ ^{+/+} (n = 6) MRD ^{+/+} (n = 6)
Уровень aberrантных В-клеток (МПЦ) Aberrant B cell count (MFC)	0	0	0,03 (0,03–0,03)	0,11 (0,01–3,10)
Уровень лимфоцитов (миелограмма) Lymphocyte count (myelogram)	10,6 (1,2–51,0)	10,4 (3,2–34,0)	—	12,0 (9,2–25,0)
Уровень aberrантных плазматических клеток (МПЦ) Aberrant plasma cell count (MFC)	0	0,170 (0,001–0,930)	0	0,270 (0,005–1,850)
Уровень плазматических клеток (миелограмма) Plasma cell count (myelogram)	0,4 (0–0,8)	0,8 (0–8,2)	—	0,8 (0,2–1,6)

Таблица 5. Характеристика и статус минимальной остаточной болезни (МОБ) на 1-й месяц после окончания индукции у пациентов с гемолизом (содержание В-клеток — 0 %)

Table 5. Characteristics and status of minimal residual disease (MRD) at 1 month after the end of induction in patients with hemolysis (B-cell content — 0 %)

Номер пациента Patient number	Проба Кумбса* Coombs test*	Холодовый гемолиз Cold hemolysis	Холодовые антитела Cold antibodies	МОБ-статус MRD status	Содержание плазматических клеток, % Plasma cell count, %	Мутация MYD88 MYD88 mutation
1	–/+	Нет No	Нет No	—	0	Нет данных No data
2	+	Есть Yes	Есть Yes	+	0,17	Нет данных No data
3	–/+	Нет No	Нет No	—	0	Нет No
4	–/+	Нет No	Нет No	+	0,146	Нет данных No data
5	–/+	Нет No	Нет No	+	0,24	Нет No
6	+	Есть Yes	Есть Yes	+	0,004	Нет No

*«–/+» — слабоположительная; «+» — положительная.
 *“–/+” — weakly positive; “+” — positive.

от резидуальной опухолевой популяции, требуя уточнения методом МПЦ.

Наибольшая корреляция методов отмечалась в группе пациентов с сохранением обеих опухолевых популяций (МОБ^{+/+}) (n = 12). Медиана количества aberrантных В-клеток по результатам исследования методом МПЦ составила 0,11 %, что сопровождалось повышением общего содержания лимфоцитов в миелограмме с 12,0 до 25,0 % (медиана 9,2 %). Медиана количества aberrантных плазматических клеток составила 0,275 %, в то время как морфологически определялось до 1,6 % плазмоцитов.

У 6 пациентов, включенных в исследование, отмечены клинико-лабораторные признаки проявления

гемолиза (табл. 5). У 2 пациентов в дебюте заболевания диагностирована холоддовая агглютининовая болезнь, ассоциированная с МВ и подтвержденная определением значимого титра холоддовых антител (>1:64); у 4 больных подтверждена аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами (положительная прямая проба Кумбса, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, ретикулоцитоз). У 2 пациенток с аутоиммунной гемолитической анемией достигнут МОБ^{-/-}-статус; у остальных 4 пациентов (2 с холоддовой агглютининовой болезнью; 2 с аутоиммунной гемолитической анемией с тепловыми антителами) сохранялась остаточная популяция aberrантных плазматических клеток (МОБ^{-/+}-статус).

Исследование на наличие мутации p.L265P гена *MYD88* выполняли 3 пациентам после индукционной терапии: во всех случаях мутацию не выявили. В дебюте заболевания у 1 пациента мутация отсутствовала, у 1 выявлена, у 1 исследование не проводили. С учетом небольшого числа больных сложно сделать конкретные выводы.

Вероятность прогрессирования заболевания у пациентов без мутации гена *MYD88*, определенной на 1-й месяц после окончания индукционной терапии) к 3-му году, составила 10 %, у пациентов с мутацией — 25 % ($p = 0,27$) (рис. 1). Как мы писали ранее, получены статистически значимые различия в вероятности прогрессирования в зависимости от МОБ-статуса методом МПЦ: к 3-му году после 1-го измерения МОБ у пациентов с МОБ^{+/+}-статусом составила 17 % и возросла до 20 % к 4-му году. У пациентов с МОБ^{-/-}-статусом не отмечено прогрессирования заболевания ($p = 0,09$) (рис. 2) [4].

Обсуждение

В отличие от острых лейкозов и множественной миеломы, при которых мониторинг МОБ выступает стандартом оценки эффективности терапии и прогностическим фактором, при МВ мониторинг МОБ является дополнительным методом исследования остаточного опухолевого клона и активно изучается.

Клиническими проявлениями при МВ могут быть гипервискозный синдром и В-симптомы (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела). Мы чаще выявляли эти симптомы в дебюте заболевания у пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса на 1-й месяц после индукционной терапии, что может

косвенно свидетельствовать о более высокой пролиферативной активности клона, чувствительного к химиотерапии. Более глубокие анемия и тромбоцитопения чаще подтверждались в группе МОБ⁺, что, вероятно, отражает как большую степень инфильтрации костного мозга, так и более агрессивный биологический подтип заболевания.

В результате работы мы обнаружили следующий феномен: медиана аллельной нагрузки мутации p.L265P гена *MYD88* у пациентов, достигших МОБ^{-/-}, составила 20,5 %, тогда как в группе с сохраняющимся опухолевым клоном этот показатель был значительно ниже — 5,6 %.

В настоящем исследовании мы подтвердили корреляцию исходной массы опухолевого клона с вероятностью достижения более глубокой элиминации опухолевой массы. Количество aberrантных В- и плазматических клеток, выявленных методом МПЦ, было больше у пациентов с МОБ-положительным статусом в дебюте заболевания, чем у тех, кто впоследствии достиг МОБ-отрицательного статуса.

По результатам исследования выявлена невысокая согласованность между методами МПЦ и АС-ПЦР при оценке МОБ-статуса (коэффициент согласованности $\kappa = 0,24$): МОБ^{-/-} и *MYD88*⁺ — у 2 пациентов; МОБ⁺ (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/+} или МОБ^{+/-}) и *MYD88*⁻ — у 19; МОБ^{-/-} и *MYD88*⁻ — у 12; любой МОБ⁺-статус и *MYD88*⁺ — у 17. Любой МОБ⁺-статус и *MYD88*⁻ встречались статистически значимо чаще, чем *MYD88*⁺ при МОБ^{-/-}. Обнаружено расхождение результатов: у 16 пациентов с МОБ^{-/+} мутацию *MYD88* не выявили на 1-й месяц после индукции, что в ряде случаев можно объяснить низкой аллельной нагрузкой мутации гена *MYD88*

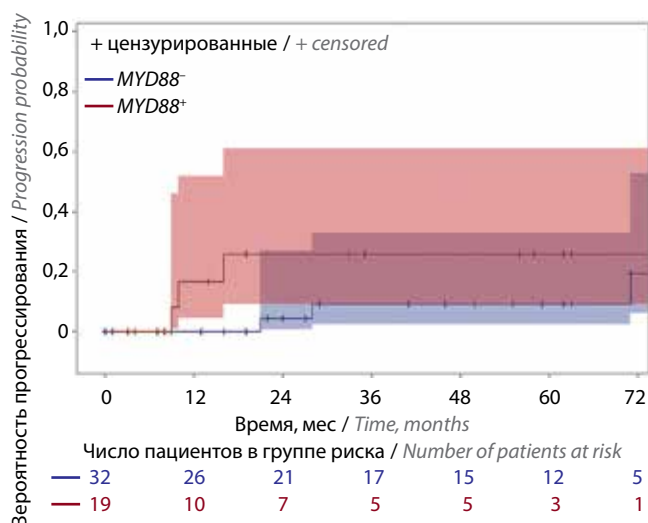


Рис. 1. Вероятность прогрессирования у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (на 1-й месяц после окончания индукции) в зависимости от наличия/отсутствия мутации гена *MYD88*

Fig. 1. Progression probability in patients with Waldenström's macroglobulinemia (at 1 month after the end of induction) depending on the presence/absence of a *MYD88* gene mutation

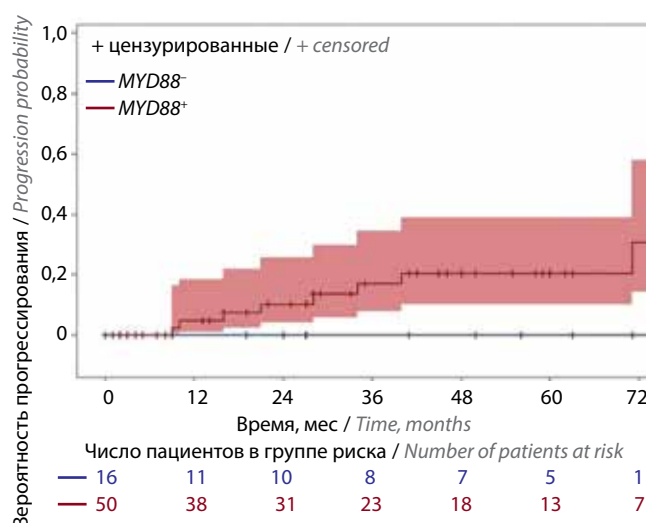


Рис. 2. Вероятность прогрессирования у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (на 1-й месяц после окончания индукции) в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ): МОБ^{-/-} и МОБ⁺ (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/+}, МОБ^{+/-})

Fig. 2. Progression probability in patients with Waldenström's macroglobulinemia (at 1 month after the end of induction) depending on the minimal residual disease (MRD) status: MRD^{-/-} and MRD⁺ (MRD^{-/+}, MRD^{+/+}, MRD^{+/-})

в aberrантных плазматических клетках в дебюте, а также разной скоростью редукции опухолевых популяций: резидуальные aberrантные плазматические клетки элиминируются медленнее, чем aberrантные В-клетки. Следовательно, методы не являются взаимозаменяемыми в этой когорте пациентов, а, напротив, дополняют друг друга при оценке остаточного опухолевого клона.

Мы подтвердили, что стандартная миелограмма не позволяет дифференцировать реактивный плазмцитоз от резидуальной опухолевой популяции, а наличие плазматических клеток и лимфоцитов в миелограмме при отсутствии aberrантных клеток по данным ИФТ МПЦ свидетельствует о том, что, вероятно, в костном мозге восстановлено нормальное кроветворение. Таким образом, метод МПЦ позволяет дифференцировать aberrантные популяции от нормальных при любом количестве лимфоцитов и плазматических клеток в миелограмме в пределах чувствительности метода.

Отсутствие мутации гена *MYD88* после терапии ассоциировано с более низкой вероятностью прогрессирования заболевания к 3-му году наблюдения (10 % против 25 % при наличии мутации), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,27$).

В то же время ключевым прогностическим маркером выступает статус МОБ, определяемый методом МПЦ: достижение полного МОБ-отрицательного статуса (МОБ^{-/-}) по обоим популяциям (В-клетки и плазматические клетки) связано с отсутствием прогрессирования заболевания в течение всего периода наблюдения. В то же время персистенция обеих опухолевых популяций (МОБ^{+/+}) сопряжена с риском прогрессирования, составляющим 17 % к 3-му году наблюдения с тенденцией к росту до 20 % к 4-му году ($p = 0,09$).

Полученные данные демонстрируют высокую прогностическую ценность комплексного мониторинга остаточного опухолевого клона. Метод МПЦ обнаруживает минимальную опухолевую популяцию даже

в случаях отрицательного статуса *MYD88*, особенно при изолированной персистенции aberrантных плазматических клеток. В то же время достижение двойного отрицательного МОБ-статуса (МПЦ^{-/-} и АС-ПЦР *MYD88*⁻) может являться наиболее объективным маркером глубокой элиминации aberrантных клеток из костного мозга. Метод МПЦ является предпочтительным и универсальным для определения МОБ, так как обладает более высокой чувствительностью и позволяет анализировать различные популяции опухолевых клеток независимо от наличия мутации гена *MYD88*.

Заключение

Мы подтвердили, что применение 2 дополняющих друг друга методов (МПЦ и АС-ПЦР) помогает более точно оценить остаточные опухолевые популяции клеток.

Достижение МОБ-отрицательного статуса методом МПЦ статистически значимо чаще ассоциировано с меньшей опухолевой нагрузкой в дебюте заболевания (концентрацией моноклонального парапротеина IgM, В-клеточной инфильтрацией костного мозга, уровнем $\beta 2$ -микроглобулина) и более высокими показателями гемоглобина и тромбоцитов.

Обнаружена невысокая согласованность ($\kappa = 0,24$) результатов мониторинга МОБ методом МПЦ и мутации *MYD88* методом АС-ПЦР на 1-й месяц после индукции: у 12 из 14 пациентов с МОБ-отрицательным статусом по данным МПЦ отсутствовала мутация p.L265P гена *MYD88*; у 19 из 36 пациентов с любым вариантом МОБ-положительного статуса (МОБ^{-/+}, МОБ^{+/+}, МОБ^{+/-}) данная мутация не обнаружена.

Мы выявили феномен отсутствия мутации p.L265P гена *MYD88* у пациентов с персистенцией только aberrантных плазматических клеток (МОБ^{-/+}) на 1-й месяц после индукционной терапии, что подтверждает необходимость мониторинга остаточных aberrантных популяций методом МПЦ в связи с разной чувствительностью методов МПЦ и АС-ПЦР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghafoor B., Masthan S.S., Hameed M. et al. Waldenström macroglobulinemia: a review of pathogenesis, current treatment, and future prospects. *Ann Hematol* 2024;103(6):1859–76. DOI: 10.1007/s00277-023-05345-9
2. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 5th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2022. 585 p.
3. Макроглобулинемия Вальденстрема (C88.0). Клинические рекомендации РФ 2024. Waldenström's macroglobulinemia (C88.0). Clinical guidelines of the Russian Federation 2024. (In Russ.).
4. Винникова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Особенности и динамика остаточного опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2026;21(1):66–76. DOI: 10.17650/1818-8346-2026-21-1-66-76
5. Vinnikova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Characteristics and dynamics of the residual tumor clone determined by multicolor flow cytometry in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(1):66–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2026-21-1-66-76
6. Gascue A., Merino J., Paiva B. Flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(5):765–75. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.05.004
7. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. *MYD88* L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
8. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
9. Varettoni M., Zibellini S., Defrancesco I. et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance.

- Haematologica 2017;102(12):2077–85.
DOI: 10.3324/haematol.2017.172718
9. Zannwar S., Le-Rademacher J., Durot E. et al. Simplified risk stratification model for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2024;42(21):2527–36.
DOI: 10.1200/JCO.23.02066
 10. Varettoni M., Arcaini L., Zibellini S. et al. Prevalence and clinical significance of the *MYD88* (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121(13):2522–8.
DOI: 10.1182/blood-2012-09-457101
 11. Tam C.S., Opat S., D'Sa S. et al. Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib with ibrutinib for patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2024;8(7):1639–50.
DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010906
 12. Arcaini L., Varettoni M., Boveri E. et al. Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):103–5.
DOI: 10.3816/CLML.2011.n.020
 13. Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(2):104–14.
DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
Loginova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):104–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114
 14. Kastritis E., Morel P., Duhamel A. et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33(11):2654–61. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y

Вклад авторов

И.В. Гальцева, А.Б. Винникова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Е. Грачев, Н.А. Северина, Е.Е. Никулина, А.Б. Судариков, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования;
А.А. Куликов, Ю.А. Цой, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
С.М. Куликов, С.Э. Старченко: обработка данных.

Authors' contributions

I.V. Galtseva, A.B. Vinnikova: research design development, review of publications on the article topic, article writing;
A.E. Grachev, N.A. Severina, E.E. Nikulina, A.B. Sudarikov, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova: research design development;
A.A. Kulikov, Yu.A. Tsoy, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov: review of publications on the article topic, article writing;
S.M. Kulikov, S.E. Starchenko: data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
А.Б. Винникова / A.B. Vinnikova: <https://orcid.org/0000-0003-2876-4566>
А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>
А.А. Куликов / A.A. Kulikov: <https://orcid.org/0009-0001-0544-6568>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
С.Э. Старченко / S.E. Starchenko: <https://orcid.org/0009-0009-0930-5699>
Н.А. Северина / N.A. Severina: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>
Е.Е. Никулина / E.E. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>
А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>
Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 16.02.2026. **Принята к публикации:** 01.04.2026. **Опубликована онлайн:** 25.06.2026.

Article submitted: 16.02.2026. **Accepted for publication:** 01.04.2026. **Published online:** 25.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-64-70>



Эффективность аватромбопага у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, А.В. Захарова¹, Н.А. Демакова², Ю.Б. Черных¹, К.А. Белоусов¹,
Л.Л. Высоцкая¹, Е.В. Трифонова¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород,
ул. Победы, 85

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Введение. Агонисты рецепторов тромбопоэтина считаются терапией 2-й линии и назначаются пациентам с недостаточным ответом или непереносимостью 1-й линии терапии. Препараты, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину, эффективны и безопасны как при кратковременной, так и при длительной терапии иммунной тромбоцитопенией. Они обеспечивают высокую частоту ответа у 70–80 % пациентов и устойчивую ремиссию у 10–30 %. Ответ на длительное применение агонистов рецепторов тромбопоэтина сохраняется 6–8 лет и более и позволяет уменьшить или прекратить применение кортикостероидов и иммунодепрессантов, а также вдвое сократить число кровотечений.

Цель исследования – оценка эффективности терапии агонистом тромбопоэтиновых рецепторов аватромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов с иммунной тромбоцитопенией, которые получали аватромбопаг перорально 1 раз в сутки начиная с дозы 20 мг, с последующей коррекцией для достижения и поддержания уровня тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 9, оценивали различия до и после терапии с помощью критерия Уилкоксона ($p < 0,05$).

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение уровня тромбоцитов среди пациентов с иммунной тромбоцитопенией, получавших аватромбопаг.

Заключение. Применение аватромбопага представляется обоснованным в качестве терапии 2-й линии при иммунной тромбоцитопении.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, агонист рецептора тромбопоэтина, аватромбопаг

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Эффективность аватромбопага у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2026;21(2):64–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-64-70>

Efficacy of avatrombopag in patients with immune thrombocytopenia

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, A.V. Zakharova¹, N.A. Demakova², Yu.B. Chernykh¹, K.A. Belousov¹, L.L. Vysotskaya¹,
E.V. Trifonova¹

¹M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²Belgorod National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Contacts: Sergey Gennadevich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Background. Thrombopoietin receptor agonists are considered second-line therapy and are prescribed to patients with insufficient response or intolerance to first-line therapy. These drugs, which stimulate platelet production by activating the thrombopoietin receptor, are effective and safe for both short-term and long-term treatment of immune thrombocytopenia. They provide high response rates in 70–80 % of patients and sustained remission in 10–30 %. The response to long-term use of thrombopoietin receptor agonists lasts for 6–8 years or more and allows for the reduction or discontinuation of corticosteroid and immunosuppressant use, as well as a halving of the incidence of bleeding.

Aim. To evaluate the efficacy of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag in patients with immune thrombocytopenia.

Materials and methods. The study included 45 patients with immune thrombocytopenia who received avatrombopag orally once daily, starting with a dose of 20 mg and subsequently titrated to achieve and maintain a platelet count

of at least $50 \times 10^9/L$. Statistical data were processed using GraphPad Prism 9, and differences between pre- and post-therapy were assessed using the Wilcoxon signed-rank test ($p < 0.05$).

Results. The results of the study demonstrate a statistically significant increase in platelet counts among patients with immune thrombocytopenia treated with avatrombopag.

Conclusion. The use of avatrombopag appears justified as a second-line treatment for immune thrombocytopenia.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonist, avatrombopag

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Efficacy of avatrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(2):64–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-64-70>

Введение

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоез, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией $< 100,0 \times 10^9/л$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности. Хотя ИТП в некоторых случаях может протекать бессимптомно, заболевание связано с повышенным риском кровотечения, которое может привести к фатальным последствиям у пациентов при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/л$ [1, 2].

Иммунная тромбоцитопения, выступающая симптомом других аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др.), является вторичной [1]. При этом у большинства (около 80 %) взрослых людей наблюдается первичная ИТП [3].

Заболеваемость ИТП оценивается примерно в 3,3 случая на 100 тыс. взрослого населения в год, распространенность составляет около 9,5 случая на 100 тыс. взрослых [4]. В России заболеваемость ИТП среди взрослого населения составляет в среднем 2,09 случая на 100 тыс. человек [1]. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 2–3 раза реже женщин [5, 6]. Результаты метаанализа, основанного на данных 2 крупных исследований, позволили прийти к выводу, что у взрослых с ИТП риск тромбоэмболии на 60 % выше [7].

Патофизиология ИТП характеризуется выработкой антител подкласса иммуноглобулина G1 к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов. У большинства (60–75 %) пациентов с ИТП можно идентифицировать аутоантитела, направленные против тромбоцитарных гликопротеинов $Ib/IIIa$ - или Ib/IX -комплексов, реже – против гликопротеинов Ia/IIa , IV или VI. Формирующийся комплекс антиген-антитело фиксируется своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fc γ -рецепторам макрофагов и дендритных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Разрушение патологического комплекса антиген-антитело происходит путем его деструкции в основном в селезенке, реже – в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксического лизиса Т-клетками. Помимо пери-

ферической деструкции тромбоцитов, ИТП вызывает нарушение тромбопоэза, обусловленное неспособностью мегакариоцитов костного мозга увеличивать продукцию тромбоцитов и отсутствием компенсаторного увеличения эндогенного тромбопоэтина [1, 4].

Современными методами терапии полного излечения ИТП достигнуть не удастся, но возможно получение ремиссии различной длительности или состояния клинической компенсации. Основная цель терапии – устойчивое увеличение количества тромбоцитов, которое будет гемостатическим для отдельного пациента, при минимизации нежелательных явлений и обеспечении возможности достижения ремиссии [1, 8]. Наиболее часто ремиссию при ИТП определяют как количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/л$ при отсутствии специального лечения ИТП [1].

Последовательность в назначении патогенетической терапии при ИТП, разработанная на основании многолетнего клинического опыта, получила название линий терапии [2]. Так, в 1-й линии терапии пациентам назначают глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон) и внутривенные иммуноглобулины. Данная терапия оказывает быстрый и значимый эффект, однако ремиссия редко бывает продолжительной и у 70–80 % пациентов развивается рецидив заболевания. Кроме того, побочные эффекты кортикостероидов превосходят их пользу в долгосрочной перспективе [2, 9]. Продолжительность терапии этой группой препаратов не должна превышать 2–3 нед ввиду возможного развития тяжелых осложнений (гипергликемии, синдрома Иценко–Кушинга, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, тромбозов, остеопороза, депрессии, глаукомы, катаракты и др.).

Агонисты рецепторов тромбопоэтина (аТПО-р) считаются терапией 2-й линии и назначаются пациентам с недостаточным ответом или непереносимостью 1-й линии [1]. Препараты, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину (эльтромбопэг, ромиплостим, аватромбопэг), эффективны и безопасны как при кратковременной, так и при длительной терапии ИТП. Они обеспечивают высокую частоту ответа у 70–80 % пациентов и устойчивую ремиссию у 10–30 % [10]. Ответ на длительное применение аТПО-р сохраняется в течение 6–8 лет и более и позволяет уменьшить или

прекратить применение кортикостероидов и иммунодепрессантов, а также вдвое сократить число кровотечений [10, 11]. В единичных случаях удается добиться стойкого ответа даже при отмене препаратов. Несмотря на то что все 3 препарата группы аТПО-р продемонстрировали в клинических исследованиях стойкий тромбоцитарный ответ, между ними существуют важные различия [12–15].

Аватромбопаг – пероральный аТПО-р, предназначенный для терапии взрослых пациентов с хронической ИТП, резистентной к другим видам лечения. Кроме того, препарат показан для терапии тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур [16–18]. Аватромбопаг связывается с трансмембранным доменом рецептора тромбопоэтина и активирует сигнальные пути, запускающие мегакариопоэз, что ведет к повышению образования тромбоцитов. Участок связывания этого препарата отличается от такового у эндогенного тромбопоэтина, что не препятствует связыванию эндогенного тромбопоэтина со своим рецептором и предполагает аддитивный эффект [11–16]. Концентрация аватромбопага в плазме не зависит от приема пищи, что позволяет принимать препарат в любое время суток и нивелирует риск снижения его концентрации с потерей эффективности терапии [16, 17]. Препарат не взаимодействует с поливалентными катионами (кальцием, магнием, железом, цинком и др.) в пище, минеральных добавках или антацидах, которые могут снизить системную экспозицию и эффективность [15, 19]. Это свойство отличает препарат от элтромбопага, который необходимо принимать либо без еды, либо с пищей с низким содержанием кальция (≤ 50 мг) [20, 21]. Кроме того, аватромбопаг не ассоциирован с гепатотоксичностью у пациентов с ИТП и тромбозом портальной вены у пациентов с хронической болезнью печени.

В одном из регистрационных клинических исследований III фазы аватромбопаг превосходил плацебо по медиане совокупного ответа со стороны количества тромбоцитов при отсутствии поддерживающей терапии (12,4 нед vs 0 нед; $p < 0,0001$); при этом на 8-й день терапии наблюдалась более высокая частота ответа со стороны количества тромбоцитов у пациентов, получавших аватромбопаг, по сравнению с группой плацебо (65,6 % vs 0 %; $p < 0,0001$) [14]. Анализ результатов другого исследования эффективности и безопасности аватромбопага, состоявшего из основной фазы и фазы продления, продемонстрировал, что этот препарат позволяет достичь клинически значимого и длительного увеличения количества тромбоцитов большинству пациентов с ИТП [15]. В основной фазе исследования больше пациентов, получавших аватромбопаг, достигли тромбоцитарного ответа ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) и полного ответа ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), чем пациенты, получавшие плацебо, к 8-му дню (65,6 % vs 0 %; $p < 0,0001$ для тромбо-

цитарного ответа; 37,5 % vs 0 %; $p < 0,0001$ для полного ответа); к 28-му дню (84,4 % vs 0 %; $p < 0,0001$ для тромбоцитарного ответа; 71,9 % vs 0 %; $p < 0,0001$ для полного ответа) и к 6-му месяцу (87,5 % vs 5,9 %; $p < 0,0001$ для тромбоцитарного ответа; 81,3 % vs 5,9 %; $p < 0,0001$ для полного ответа). Пациенты со стабильным ответом в корневом исследовании достигли тромбоцитарного ответа в 96,1 % случаев и полного ответа в 60,1 % случаев в фазе расширения. Длительный клинически значимый ответ (уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ в течение 6 из последних 8 нед основного исследования) наблюдался у 64,0 % пациентов, получавших аватромбопаг, vs 0 % пациентов, получавших плацебо. Более половины (57,1 %) пациентов, получавших терапию кортикостероидами, снизили дозу или прекратили их прием [15].

В 2023 г. М. D. Tarantino и соавт. опубликовали данные первого двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования по сравнению результатов терапии аватромбопагом vs элтромбопагом у взрослых с хронической первичной ИТП [22]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы терапии аватромбопагом (5–40 мг/сут) или элтромбопагом (25–75 мг/сут). Согласно полученным результатам, средний уровень тромбоцитов на 8-й день терапии составил $40,0 \times 10^9/\text{л}$ в группе аватромбопага vs $25,0 \times 10^9/\text{л}$ в группе элтромбопага. На 6-й неделе медианное количество тромбоцитов составило 117,0 (9,0; 407,0) $\times 10^9/\text{л}$ при аватромбопаге ($n = 11$) и 48,0 (8,0; 157,0) $\times 10^9/\text{л}$ при элтромбопаге ($n = 7$). Данное исследование имело ряд ограничений: небольшое число включенных пациентов и раннее окончание наблюдения. Большим ограничением стала необходимость проведения гастроскопии в случае повышения уровня маркеров желудочно-кишечного тракта. Это было наиболее проблематично для пациентов без гастроинтестинальных симптомов и с очень низким уровнем тромбоцитов. Все пациенты должны были принимать 2 набора препаратов и соблюдать диетические ограничения, необходимые для элтромбопага (не есть 1 ч до и 2 ч после приема препарата); плохая приверженность к терапии могла привести к смещению результатов в группе элтромбопага, так как продемонстрированный ответ был ниже, чем в предшествующих исследованиях [22].

Интересные данные получены в многоцентровом ретроспективном исследовании по переключению пациентов с ИТП с ромиплостима и элтромбопага на аватромбопаг. После перехода на аватромбопаг 41 (93 %) из 44 пациентов удалось достичь тромбоцитарного ответа ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), а у 38 (86 %) пациентов зарегистрирован полный ответ ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) [23]. Важно отметить, что большинство пациентов, получавших сопутствующие препараты от ИТП до переключения, прекратили их прием после перехода на аватромбопаг (включая 63 % пациентов, получавших кортикостероиды). В популяции пациентов с хронической ИТП,

получивших интенсивное предварительное лечение, аватромбопаг был эффективен после терапии ромиплостимом или элтромбопагом с высокими показателями ответа даже у пациентов с неадекватным ответом на предшествующий аТПО-р [23].

В 2024 г. результаты многоцентрового открытого исследования IV фазы также продемонстрировали, что пациенты с ИТП могут безопасно переходить с другого аТПО-р на аватромбопаг, поддерживая при этом адекватное количество тромбоцитов и одновременно испытывая большую удовлетворенность лечением (оценивалась по итогам самостоятельно заполняемого опросника удовлетворенности лечением) [24]. Эти результаты подчеркивают ценность переключения между аТПО-р в случаях, когда предыдущий препарат не обеспечивает адекватной эффективности, удобства применения или переносимости.

Цель исследования — оценить эффективность терапии аТПО-р аватромбопагом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы

В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под наблюдением находятся 565 пациентов с ИТП. В исследовании приняли участие 45 пациентов (мужчины и женщины) после 2-й линии терапии аТПО-р элтромбопагом или ромиплостимом. Назначали препарат 2-го поколения аватромбопаг. Препарат принимали внутрь независимо от приема пищи 1 раз в день утром. Начальная доза препарата составила 20 мг/сут. После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания уровня тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, чтобы избежать риска кровотечений. Максимальная суточная доза не превышала 40 мг.

При достижении количества тромбоцитов от ≥ 200 до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ препарат рекомендовали принимать через день и применяли уменьшенную дозу в течение 2 нед до достижения и поддержания клинического эффекта. При стабильном увеличении количества тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ пациентам рекомендованы прекращение приема аватромбопага и контроль уровня тромбоцитов 1 раз в неделю. Если количество тромбоцитов снижалось $<150 \times 10^9/\text{л}$, терапию возобновляли в дозе 20 мг/сут через день. При повторном достижении уровня тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 нед терапии аватромбопагом в минимальной эффективной дозе препарат отменяли с последующим контролем уровня тромбоцитов.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

Результаты

На 1-м этапе исследования проведен подсчет изменения уровня тромбоцитов у всех больных до и по-

сле терапии аватромбопагом. Медиана [Q_{25} – Q_{75}] уровня тромбоцитов до начала терапии аватромбопагом составила $15 [9–24] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$); после терапии аватромбопагом — $90 [75–110] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$).

Таким образом, наблюдалось клинически значимое повышение уровня тромбоцитов у всех пациентов, что соответствует ответу, близкому к полному (рис. 1).

На следующем этапе исследования проанализированы результаты терапии аватромбопагом у 45 пациентов с низким уровнем тромбоцитов, которые не имели ответа на предыдущую терапию глюкокортикостероидами, ромиплостимом, элтромбопагом. После лечения 4 (8,88 %) пациента не достигли желаемого уровня тромбоцитов — $<50 \times 10^9/\text{л}$. У 24 (53,33 %) пациентов зафиксирован тромбоцитарный ответ на терапию: уровень тромбоцитов повысился до значения $>50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$. Семнадцать (37,77 %) пациентов продемонстрировали полный ответ на лечение: уровень тромбоцитов достиг $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, при терапии аватромбопагом у 91,12 % пациентов удалось достичь клинически значимого повышения уровня тромбоцитов (тромбоцитарный ответ + полный ответ) (рис. 2).

На 2-м этапе исследования пациенты разделены на группы в зависимости от исходного уровня тромбоцитов. В каждой группе подсчитана медиана уровня тромбоцитов.

Пациенты разделены на 2 группы: уровень тромбоцитов $0–29 \times 10^9/\text{л}$ (группа 1) и $30–49 \times 10^9/\text{л}$ (группа 2).

До лечения аватромбопагом у 37 (82,223 %) пациентов в группе 1 уровень тромбоцитов составлял $0–29 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $12 [6–21] \times 10^9/\text{л}$); у 8 (17,777 %) больных в группе 2 — $30–49 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $38,0 [31,5–36,5] \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов указанных групп по сравнению с исходными показателями после

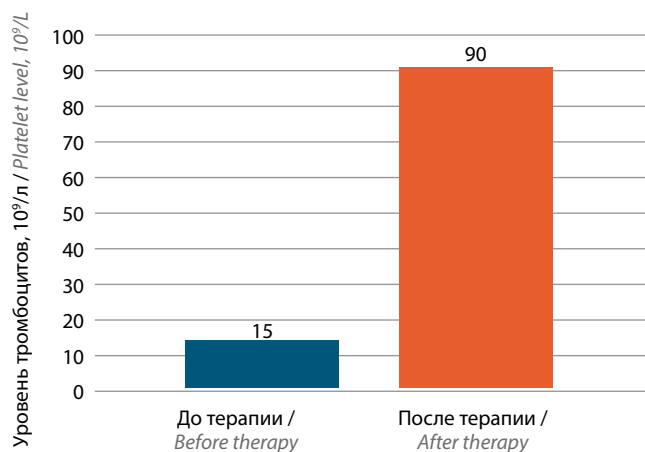


Рис. 1. Динамика уровня тромбоцитов на фоне терапии аватромбопагом

Fig. 1. Dynamics of platelet levels during avatrombopag therapy

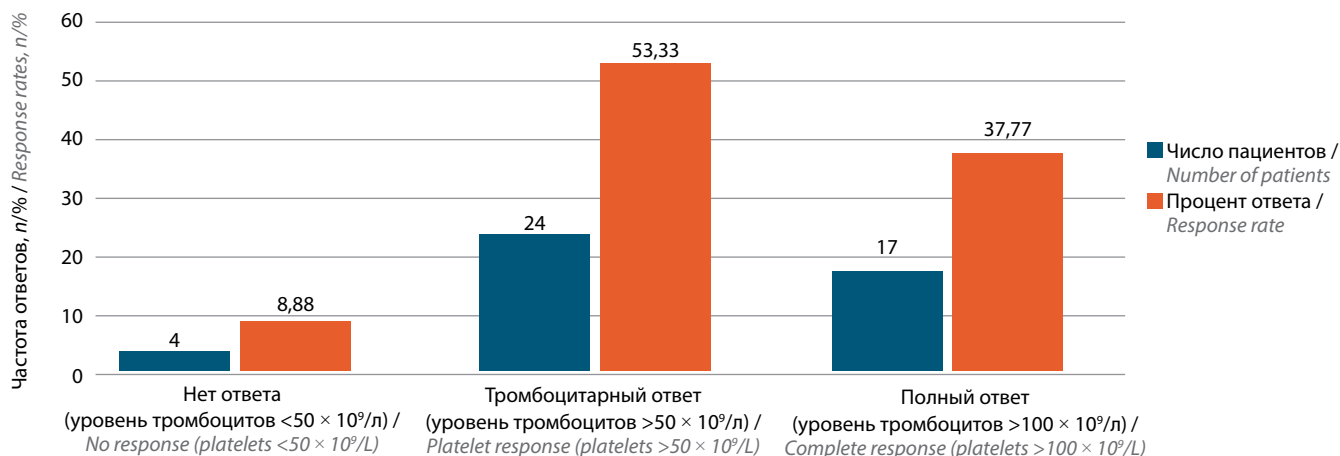


Рис. 2. Частота ответов на терапию аватромбопагом
Fig. 2. Response rates to avatrombopag therapy

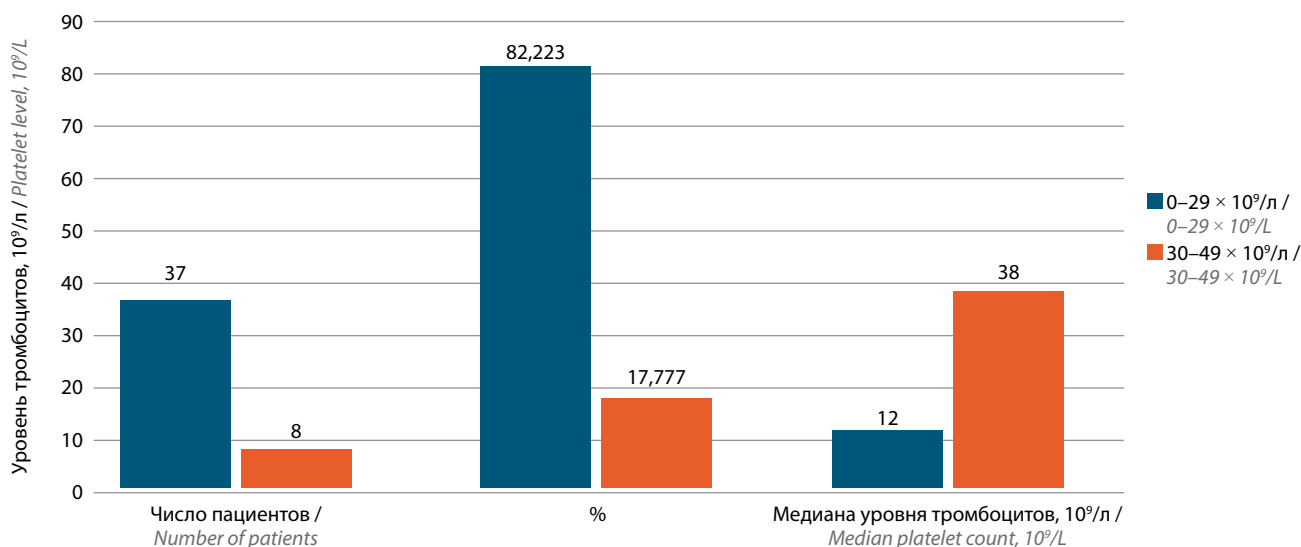


Рис. 3. Уровень тромбоцитов до начала терапии аватромбопагом
Fig. 3. Platelet count before initiation of avatrombopag therapy

лечения аватромбопагом. Рассчитана медиана уровня тромбоцитов. У пациентов после лечения в указанных группах отмечено повышение уровня тромбоцитов в следующих диапазонах (рис. 4):

- группа 1: уровень тромбоцитов $0-29 \times 10^9/\text{л}$; медиана $[Q_{25}-Q_{75}]$ повышения уровня тромбоцитов $90 [67-102] \times 10^9/\text{л}$, что соответствует критериям клинически значимого ответа на терапию;
- группа 2: уровень тромбоцитов $30-49 \times 10^9/\text{л}$; медиана $[Q_{25}-Q_{75}]$ повышения уровня тромбоцитов $240,0 [218,5-264,0] \times 10^9/\text{л}$, что соответствует критериям полного ответа на терапию.

Обсуждение

Иммунная тромбоцитопения – хроническое заболевание крови, проявляющееся геморрагическим синдромом разной степени выраженности, слабо-

стью, утомляемостью, снижением качества жизни. При неэффективности, непереносимости, возникновении побочных эффектов гормональной терапии рекомендован прием аТПО-р 2-го поколения аватромбопага.

По результатам нашего исследования, во всех группах при терапии аватромбопагом отмечался клинически значимый ответ, близкий к полному. В группе 1 у 37 (82,223 %) пациентов медиана повышения уровня тромбоцитов составила $90 [67-102] \times 10^9/\text{л}$. В группе 2 у 8 (17,777 %) пациентов отмечался полный ответ на терапию с медианой повышения уровня тромбоцитов $240,0 [218,5-264,0] \times 10^9/\text{л}$. По результатам исследования 4 пациента не имели ответа на стандартную дозу препарата 20 мг. При повышении дозы до 40 мг/сут получен полный ответ на терапию – уровень тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$.

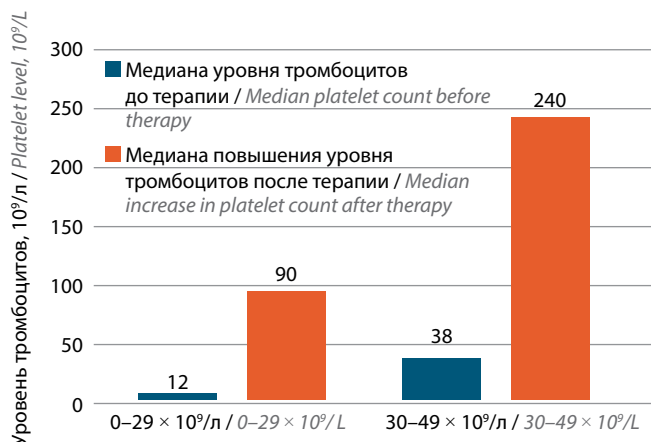


Рис. 4. Оценка уровня тромбоцитов после терапии аватромбопагом
Fig. 4. Platelet count after avatrombopag therapy

Закключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности аватромбопага в ближайшем периоде

наблюдения; полный клинический ответ достигнут у большей части пациентов. Наиболее частые нежелательные явления: головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, артралгия и др. Частота нежелательных явлений, скорректированная по длительности терапии, была сопоставима или ниже, чем в группе плацебо. Таким образом, аватромбопаг продемонстрировал хороший уровень переносимости, который по ключевым показателям (нежелательные явления, возникшие в ходе лечения) был сопоставим с плацебо, а также безопасности: не выявлено дополнительных нежелательных явлений по сравнению с результатами исследований II фазы и исследований других аТПО-р. Кроме того, не потребовалась отмена препарата. Терапия аватромбопагом позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, уменьшить число побочных эффектов, улучшить качество жизни пациентов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что аТПО-р аватромбопаг необходимо рекомендовать в качестве терапии 2-й линии ИТП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Гематология и трансфузиология 2023;68(4):530–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555
- Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V. et al. Guidelines for the diagnosis and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2023;68(4):530–55. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-530-555
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. Blood 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829–35. DOI: 10.1182/blood-2017-03-754119
- Długosz-Danecka M., Zdziarska J., Jurczak W. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. Expert Rev Clin Immunol 2019;15(4):327–39. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1587294
- Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Эпидемиологические характеристики первичной иммунной тромбоцитопении у взрослого населения в Российской Федерации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2017;4(10):558–9. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kalinina M.V. et al. Epidemiological characteristics of primary immune thrombocytopenia in adult population of the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2017;4(10):558–9. (In Russ.).
- Provan D., Stasi R., Newland A.S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
- Doobaree I.U., Nandigram R., Bennett D. et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. Eur J Hematol 2016;97(4):321–30. DOI: 10.1111/ejh.12777
- Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В. и др. Осложнения терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2024;19(2):109–17. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117
- Zakharov S.G., Mitina T.A., Zakharova A.V. et al. Complications of thrombopoietin receptor agonists therapy in patients with immune thrombocytopenia. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(2):109–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-2-109-117
- Cines D.B., Cuker A., Semple J.W. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Presse Med 2014;43(4 Pt 2):e49–59. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.010
- Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M. et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a metaanalysis and systematic review. Platelets 2021;32(2):216–26. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168
- Kuter D.J. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. Blood Rev 2022;53:100909. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100909
- Kuter D.J., Bussell J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371(9610):395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2
- Kuter D.J., Rummel M., Boccia R. et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2010;363(20):1889–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1002625
- Wong R.S.M., Saleh M.N., Khelif A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017;130(23):2527–36. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707
- Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2018;183(3):479–90. DOI: 10.1111/bjh.15573
- Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase

- III study and long-term extension. *Platelets* 2022;33(2):257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Тропластим. ЛП-№(007349)-(ПГ-РУ)-231024. Instructions for medical use of the Troplastim. ЛП-№(007349)-(ПГ-РУ)-231024 (In Russ.).
 18. Cheloff A.Z., AlSamkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med* 2019;10:313–21. DOI: 10.2147/JBM.S191790
 19. Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагу). *Онкогематология* 2022;17(2):151–3. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153
Experts Council Resolution on topical issues in the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) and thrombopoietin receptor agonist (avatrombopag). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):151–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153
 20. Nagalla S., Tian W., Vredenburg M., Allen L.F. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: additional analyses from a phase 3 study and its extension. *Blood* 2019;134(Suppl_1):1071. DOI: 10.1182/blood-2019-130963
 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Элтромбопаг. ЛСР-010032/09. Instructions for medical use of the Eltrombopag. ЛСР-010032/09 (In Russ.).
 22. Tarantino M.D., Mosalpuria K., Kolodny S. et al. Safety, efficacy, and treatment satisfaction in adults with ITP who switched to avatrombopag from another TPO-RA. *Blood Adv* 2025;9(11):2733–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024015635
 23. Tarantino M.D., Bussell J.B., Lee E.J., Jamieson B.D. A phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial evaluating efficacy and safety of avatrombopag *versus* eltrombopag in ITP. *Br J Haematol* 2023;202(4):897–9. DOI: 10.1111/bjh.18908
 24. Al Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 2022;197(3):359–66. DOI: 10.1111/bjh.18081

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование и проверка критически важного интеллектуального содержания;
А.В. Захарова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
Н.А. Демакова: подготовка статьи;
Ю.Б. Черных, К.А. Белоусов, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;
A.V. Zakharova: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
N.A. Demakova: article writing;
Yu.B. Chernykh, K.A. Belousov, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova: data collection and processing, data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>
Ю.Б. Черных / Yu.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>
К.А. Белоусов / K.A. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>
Л.Л. Высоцкая / L.L. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4604-2842>
Е.В. Трифонова / E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0002-1576-1449>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 7 от 20.05.2022).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (protocol No. 7 dated 20.05.2022).

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

Статья поступила: 09.03.2026. Принята к публикации: 23.04.2026. Опубликовано онлайн: 25.06.2026.

Article submitted: 09.03.2026. Accepted for publication: 23.04.2026. Published online: 25.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-80-91>

Особенности диагностики и подходы к терапии AL-амилоидоза. Обзор литературы и клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Ахобеков¹, Ф.М. Аббасбейли¹, З.З. Иванова³, М.М. Давыдов^{1,2}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское ш., 135

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

AL-амилоидоз (АЛА) – заболевание, характеризующееся отложением фрагментов моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в органах с нарушением их функции. Несмотря на достигнутые успехи в терапии плазмоклеточных дискразий, определение оптимальных подходов к лечению пациентов с АЛА остается актуальной задачей. Результаты проведенных исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о преимуществе использования комбинации даратумумаба с бортезомибсодержащим режимом перед другими программами в достижении противоопухолевого ответа, увеличении выживаемости без прогрессирования при высокой эффективности лечения и благоприятным профилем безопасности у большинства пациентов. Целесообразны изучение прогностической роли минимальной резидуальной болезни у больных АЛА и ее корреляции с достигнутыми гематологическим и органным ответами на разных этапах лечения, а также поиск новых биологических маркеров для стратификации пациентов на группы риска и оптимизации противоопухолевой терапии. Представлены результаты клинического наблюдения пациентки со II стадией АЛА, у которой после 6 циклов Dara-VCD (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) зафиксирован очень хороший частичный гематологический ответ. Несмотря на то что ранее больная получала VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), а во 2-й линии – даратумумаб в монорежиме, значимая эффективность лечения наряду с выраженным улучшением общего состояния и качества жизни достигнута только при использовании бортезомибсодержащей терапии в комбинации с анти-CD38-антителом.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, даратумумаб, Dara-VCD, очень хороший частичный гематологический ответ

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Ахобеков А.А. и др. Особенности диагностики и подходы к терапии AL-амилоидоза. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогематология 2026;21(2):80–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-80-91>

Diagnostic features and treatment approaches for AL amyloidosis: a literature review and clinical case report

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, A.A. Akhobekov¹, F.M. Abbasbeyli¹, Z.Z. Ivanova³, M.M. Davydov^{1,2}

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

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

³A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

AL amyloidosis (ALA) is a disease characterized by the deposition of immunoglobulins monoclonal free light chains fragments with impaired organ function. Despite advances in the treatment of plasma cell dyscrasias, determining optimal approaches to treating ALA patients remains a challenging task. Research results and real-world clinical

practice data indicate the advantage of using a combination of daratumumab with a bortezomib-containing regimen over other programs in achieving an antitumor response, increasing progression-free survival, while remaining a highly effective treatment option with a favorable safety profile in most patients. It is advisable to study the prognostic role of minimal residual disease in ALA patients and its correlation with the achieved hematological and organ responses at different treatment stages, as well as to search for new biological markers for patients' risk stratification and optimization of antitumor therapy.

Clinical case of a patient with stage II ALA are presented. After six cycles of Dara-VCD (daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone), a very good partial hematologic response was recorded. Despite the fact that the patient had previously received VCD (bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone) and daratumumab alone in the second line, significant treatment efficacy, along with a significant improvement in overall condition and quality of life, was achieved only with the use of bortezomib-containing therapy in combination with an anti-CD38 antibody.

Keywords: AL amyloidosis, daratumumab, Dara-VCD, very good partial hematological response

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Akhobekov A.A. et al. Diagnostic features and treatment approaches for AL amyloidosis: a literature review and clinical case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(2):80–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-80-91>

Введение

AL-амилоидоз (АЛА) — заболевание, характеризующееся отложением фрагментов моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов, продуцируе-

мых плазматическими или В-клетками, в органах, вызывающим их дисфункцию. Наиболее часто поражаются сердце, почки, реже — желудочно-кишечный тракт, нервная система, мягкие ткани (рис. 1) [1, 2].

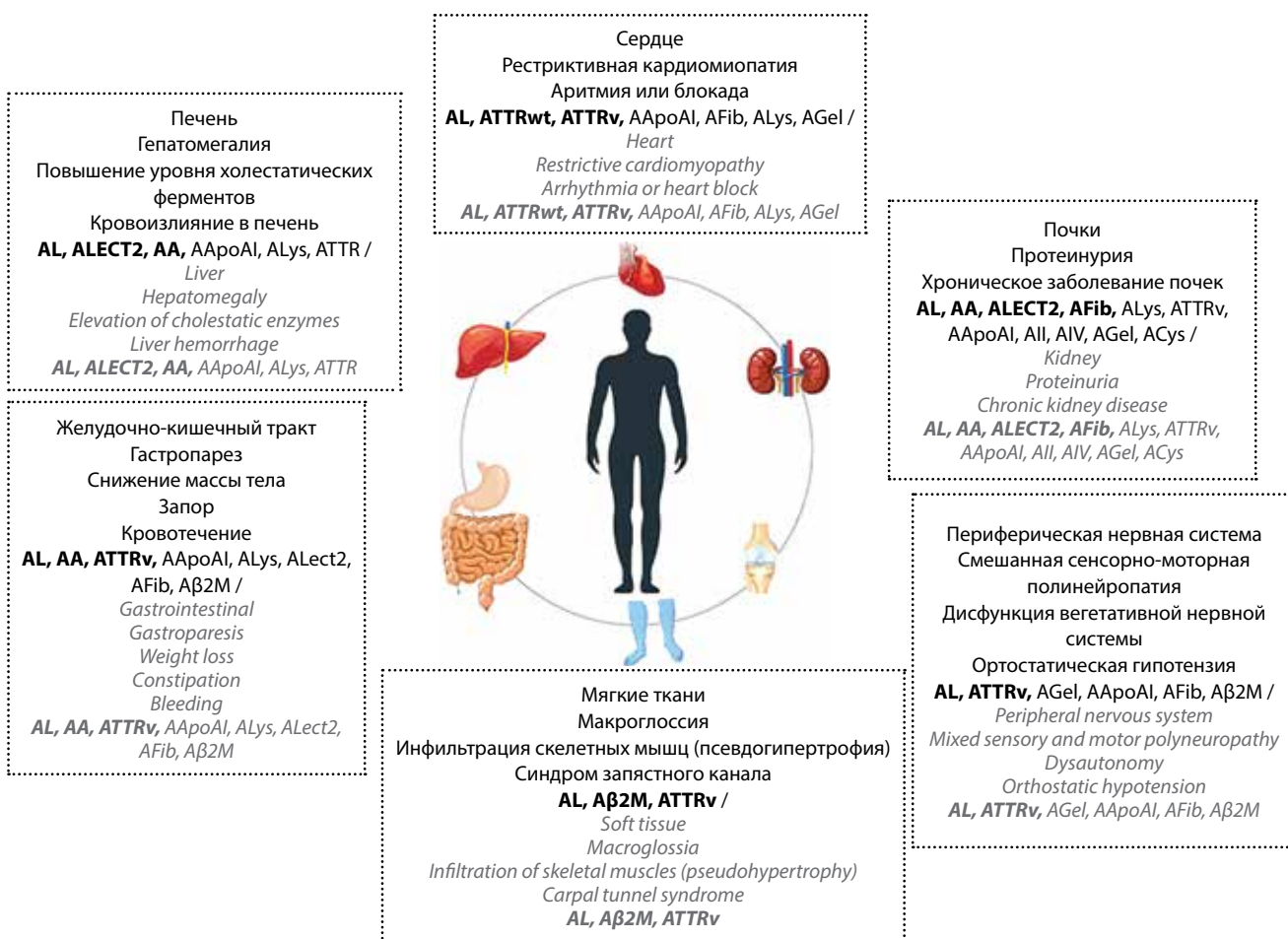


Рис. 1. Подтипы амилоидоза и пораженные органы/ткани. Жирным выделены наиболее часто встречаемые подтипы (адаптировано из [2]). AL — легкие цепи иммуноглобулина; ATTRwt — транстиретин дикого типа; ATTRv — вариант транстиретина; ALECT2 — хемотаксин из лейкоцитарных клеток 2; AA — сывороточный амилоид; AFib — фибриноген A, α-цепи; Aβ2M — β2-микроглобулин дикого типа и вариантный

Fig. 1. Subtypes of amyloidosis and affected organs/tissues. The most common subtypes are highlighted in bold (adapted from [2]). AL — immunoglobulin light chains; ATTRwt — wild-type transthyretin; ATTRv — variant transthyretin; ALECT2 — chemotaxin from leukocyte cells 2; AA — serum amyloid; AFib — fibrinogen A, α-chains; Aβ2M — wild-type and variant β2-microglobulin

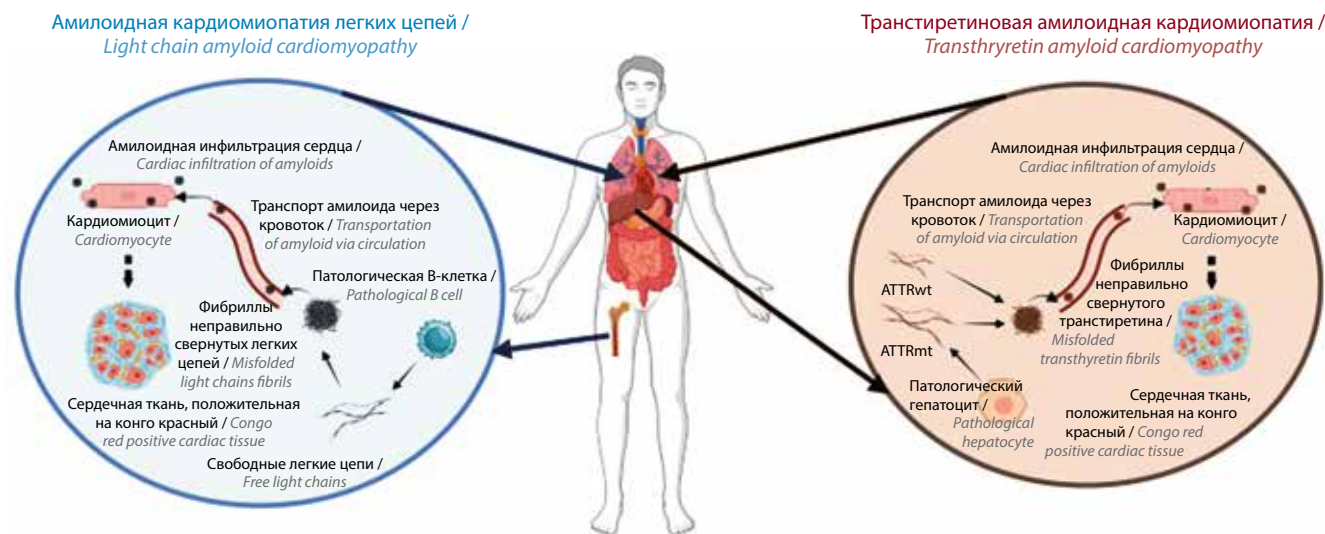


Рис. 2. Патологические особенности амилоидной кардиомиопатии (адаптировано из [6]). *ATTRwt* — транстгестретинный амилоидоз дикого типа; *ATTRmt* — транстгестретинный амилоидоз мутантного типа

Fig. 2. Pathological features of amyloid cardiomyopathy (adapted from [6]). *ATTRwt* — wild-type transthyretin amyloidosis; *ATTRmt* — mutated transthyretin amyloidosis

Образование амилоидных фибрилл происходит в несколько этапов и до конца не изучено. Предполагают, что в основе лежат увеличение концентрации белка-предшественника и аномальное свертывание вследствие мутаций. Дисфункция органов обусловлена отложением амилоида, нарушающего структуру тканей, и протеотоксичностью.

Наиболее распространенные подтипы амилоидоза сердца — АЛА и транстгестретинный амилоидоз (ATTR-амилоидоз). В миокарде амилоидные отложения локализуются преимущественно в интерстициальном пространстве, окружающем кардиомиоциты, а также в стенках интрамуральных коронарных артерий. Повреждение миокарда обусловлено как механической инфильтрацией амилоидными фибриллами, так и их кардиотоксическим воздействием. По мере прогрессирования заболевания развиваются нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и рестриктивная кардиомиопатия, что определяет неблагоприятный прогноз (рис. 2) [3–6].

При АЛА (см. рис. 2, слева) моноклональные плазматические клетки продуцируют неправильно свернутые легкие цепи иммуноглобулина, которые циркулируют и проникают в миокард в виде амилоидных фибрилл, приводя к структурным и функциональным нарушениям сердца.

При ATTR-амилоидозе (см. рис. 2, справа) транстгестретин дикого или мутантного типа, продуцируемый печенью, подвергается дестабилизации и неправильному сворачиванию, что приводит к отложению амилоидных фибрилл в сердечной ткани.

Выделены лабораторные и инструментальные признаки, указывающие на необходимость дополнительного обследования для исключения амилоидной кардиомиопатии (АКМП). В частности, уровни моз-

гового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонинов в сыворотке крови отражают тяжесть поражения и используются для стратификации стадии заболевания. По данным эхокардиографии, значимыми признаками являются утолщение миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, клапанов сердца и дилатация предсердий. При магнитно-резонансной томографии сердца нативное T1-картирование миокарда позволяет диагностировать амилоидоз без необходимости использования гадолиниевого контрастного препарата (при наличии тяжелой почечной недостаточности) у пациентов с подозрением на АКМП.

Течение амилоидоза сопровождается риском как геморрагических, так и тромбозных осложнений. В частности, повышенная кровоточивость объясняется эндотелиальной дисфункцией, дефицитом фактора свертывания X, гиперфибринолизом. Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом считаются протромботическими факторами. Наличие нефротического синдрома способствует снижению уровней антитромбина III и протеина S, что дополнительно повышает риск тромботических осложнений. Эти множественные механизмы затрудняют подбор оптимальной кардиопротективной терапии и требуют индивидуализированного подхода с учетом сопутствующих факторов [7].

Ввиду кардиоренального взаимодействия поражение почек при АЛА имеет важное значение в возникновении декомпенсации внутрисердечной гемодинамики и развитии сердечно-сосудистой недостаточности. У пациентов с АЛА почек, как правило, наблюдаются протеинурия, нефротический синдром, артериальная гипотензия, а при прогрессировании развивается почечная недостаточность. Вследствие повреждения базальной мембраны клубочков амилоидными

фибриллами диагностируется альбуминурия. В ряде случаев амилоид откладывается в стенках сосудов и интерстиции, приводя к минимальной протеинурии. В этой ситуации увеличивается риск большей чувствительности почек к гемодинамическим нарушениям, вызванным поражением сердца [8, 9].

Большое значение в прогнозе АЛА имеют хромосомные aberrации, роль которых продолжает изучаться. Результаты молекулярно-генетических исследований (методом флуоресцентной гибридизации *in situ* — FISH) показали, что у 80 % пациентов с АЛА обнаруживают по крайней мере 1 хромосомную аномалию, причем в большинстве наблюдений выявляются транслокации тяжелых цепей иммуноглобулинов H. Особенности течения АЛА у больных с отсутствием хромосомных aberrаций предполагают меньшую частоту вовлечения сердца, более длительные выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). Вместе с тем низкое содержание клональных плазматических клеток в этой подгруппе больных определяет трудности в выявлении хромосомных нарушений. Установлено, что терапия бортезомибсодержащими режимами пациентов с t(11;14) ассоциирована с более низкой частотой достижения гематологического ответа, более высокой частотой рецидивов и худшими показателями ОВ по сравнению с больными, у которых эта хромосомная aberrация отсутствует. Трисомии и del 17p связаны с худшим прогнозом и низкой выживаемостью. У пациентов с aberrацией +1q21 (+1q), как правило, выявляются большая плазмноклеточная инфильтрация костного мозга, более низкая частота гематологического ответа [10–14].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых комбинаций противоопухолевых лекарственных средств, смертность от АЛА остается высокой. В первую очередь это обусловлено поздней диагностикой, неудовлетворительной доступностью методов верификации диагноза, гетерогенностью клинических симптомов.

Наибольшая частота обнаружения t(11;14) среди всех aberrаций у пациентов с АЛА предполагает проведение дальнейших исследований на большой когорте больных в целях выявления клинических и биологических особенностей данного генетического подтипа АЛА и поиска подходов к терапии.

Одним из таких подходов явилось ретроспективное исследование эффективности венетоклакса у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным АЛА, у большинства из которых выявлена t(11;14). Показано преимущество терапии венетоклаксом в достижении гематологического ответа у больных с t(11;14), а при многофакторном анализе — снижение риска прогрессирования заболевания или смерти ($p = 0,013$) [15].

Поиск оптимального подхода к терапии АЛА, позволяющей достичь долгосрочных результатов, на основании стратификации риска остается актуальной задачей. Аутологичная трансплантация гемопоэтиче-

ских стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как эффективная стратегия терапии пациентов с АЛА, однако большинство больных не являются кандидатами на ее выполнение ввиду общего состояния, возраста, полиорганного поражения в дебюте заболевания [16, 17]. Данные реальной клинической практики показывают, что только 15–20 % больных впервые диагностированным АЛА (вд-АЛА) являются кандидатами на ауто-ТГСК, однако использование эффективной индукционной терапии способно значительно увеличить их число [18].

По данным ретроспективного исследования, проведенного в клинике Mayo, с появлением в клинической практике даратумумаба использование ауто-ТГСК сократилось на 71 %. В первую очередь благодаря достижению более глубокого гематологического ответа при добавлении данного анти-CD38-антитела к режиму СуВорD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) снизилась необходимость выполнения процедуры, связанной с риском осложнений и смертности. Авторы выделили группы пациентов, которых целесообразно рассматривать в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК. Это больные, у которых не достигнут глубокий гематологический ответ, пациенты с рецидивирующим или рефрактерным течением АЛА, а также с лимфоплазмочитарным клоном и секрецией иммуноглобулина M [19].

Даратумумаб — моноклональное антитело с высокой аффинностью, связывающееся с CD38 (гликопротеин, экспрессируемый на поверхности опухолевых плазматических клеток и обладающий множеством функций). Благодаря комплексному действию, включающему как эффекторные механизмы (рис. 3, а–в), так и индукцию апоптоза (рис. 3, г), даратумумаб в составе триплетов и квадриплетов показал высокую эффективность, значительное увеличение ВБП наряду с благоприятным профилем безопасности в различных когортах пациентов с множественной миеломой как по результатам исследований, так и в реальной клинической практике. Особенности механизма действия даратумумаба, заключающиеся в индукции апоптоза опухолевых клеток путем Fc-опосредованного перекрестного связывания, а также способности модулировать ферментативную функцию CD38 посредством усиления гидролазной и подавления циклазной активности, позволяют рассматривать его применение в качестве высокоэффективного лекарственного агента в терапии не только множественной миеломы, но и других CD38-положительных опухолей [20–22]. Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении CD38 у больных хроническим лимфолейкозом, мантийноклеточной лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой [23–27].

Даратумумаб продемонстрировал эффективность в серии исследований, в которых оценивали его применение в монорежиме на небольших выборках

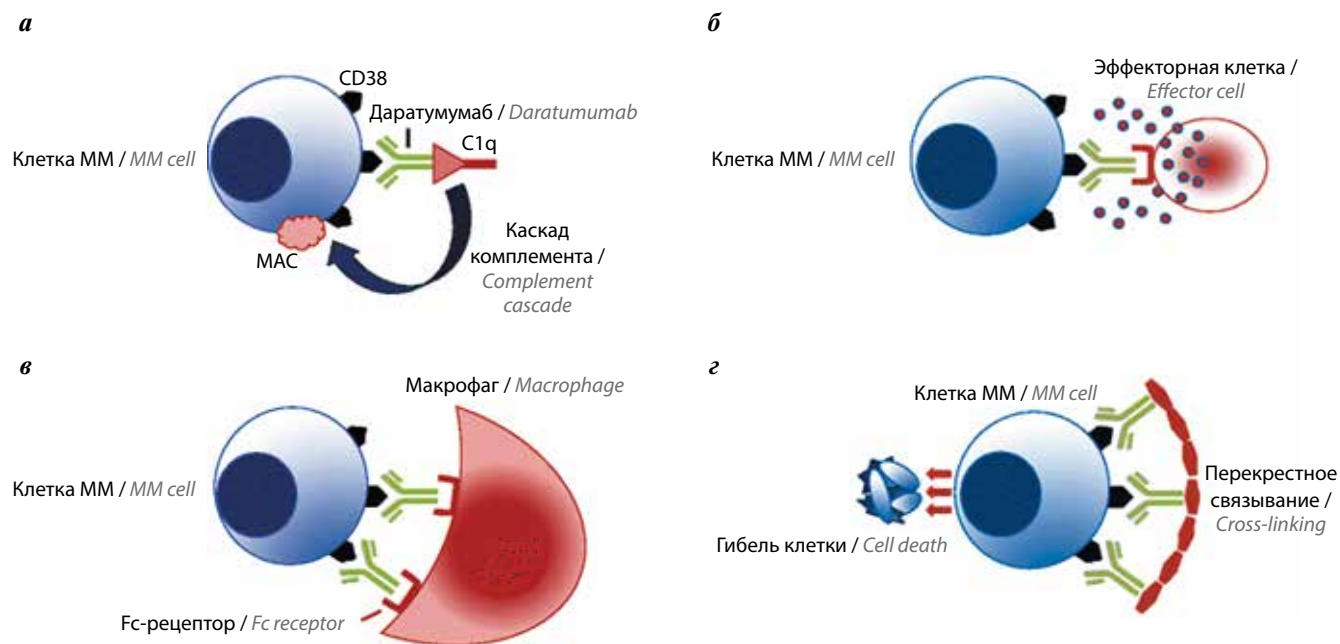


Рис. 3. Механизм действия даратумумаба (адаптировано из [21]): а — комплементзависимая цитотоксичность; б — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность; в — антителозависимый клеточный фагоцитоз; г — апоптоз. ММ — множественная миелома
Fig. 3. Daratumumab mechanism of action (adapted from [21]): а — complement-dependent cytotoxicity; б — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; в — antibody-dependent cellular phagocytosis; г — apoptosis. ММ — multiple myeloma

больных рецидивирующим/рефрактерным АЛА, получивших 2–3 линии предшествующего лечения. Частота общего ответа составила 63–94 % [28–30].

ANDROMEDA — ключевое рандомизированное мультицентровое исследование III фазы по применению даратумумаба у больных вд-АЛА. Его первые результаты (медиана времени наблюдения 11,4 мес) показали преимущество добавления даратумумаба, вводимого подкожно, к бортезомибсодержащему режиму VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) в виде более глубоких и быстрых гематологического и органного ответов, увеличения времени до прогрессирования. Включенные в исследование 388 больных вд-АЛА рандомизированы на 2 группы: в одной пациенты получали терапию по программе VCD; в другой к лечению добавлен даратумумаб, вводимый подкожно (Dara-VCD). В обеих группах с одинаковой частотой преимущественно отмечалось поражение сердца (71,8 % — Dara-VCD; 71 % — VCD) и почек (59 % — Dara-VCD; 59,1 % — VCD). Реже наблюдалось вовлечение мягких тканей, периферической нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто диагностированы II и IIIa стадии заболевания согласно системе стадирования Mayo от 2004 г. Очень хороший частичный гематологический ответ (ОХЧГО) и более глубокий гематологический ответ с большей частотой достигнуты в группе даратумумаба: в 78,5 % случаев против 49,2 % во 2-й группе. Полный гематологический ответ (ПГО) в группе Dara-VCD зафиксирован у 53,3 % пациентов против 18,1 % в группе VCD ($p < 0,001$). Сердечный и почечный ответы через 6 мес

в группе Dara-VCD достигнуты в 41,5 и 53,0 % случаев по сравнению с 22,2 и 23,9 % в группе VCD соответственно. Нежелательные явления (гематологическая и негематологическая токсичность) сопоставимы в обеих группах. Среди наиболее частых серьезных (III–IV степени) побочных эффектов лечения отмечена пневмония — 7,3 и 4,8 % случаев соответственно. Гематологическая токсичность III–IV степеней представлена нейтропенией (5,2 % против 2,7 %) и лимфопенией (13 % против 10,1 %). При медиане времени наблюдения 61,4 мес ПГО в группе даратумумаба составил 59,5 %, а в группе пациентов, которым даратумумаб не вводили, — 19,2 % ($p < 0,0001$). Частота сердечного и почечного ответов в группе Dara-VCD оказалась примерно в 2 раза выше по сравнению со 2-й группой. Медиана ВВП в группе Dara-VCD не достигнута, в то время как во 2-й группе она составила 30,2 мес. Риск смерти у пациентов, получавших даратумумаб, оказался ниже на 38 %. Профиль безопасности даратумумаба был сопоставим с результатами первичного анализа [22, 31, 32].

Поскольку из исследования III фазы ANDROMEDA исключены пациенты с IIIb стадией (Mayo 2004), актуальным представляется анализ эффективности даратумумаба в комбинации с VCD в этой когорте больных. R. Chakraborty и соавт. представили результаты многоцентрового ретроспективного исследования с участием 19 таких пациентов с поражением 2–3 органов. ОХЧГО и лучший гематологический ответ достигнуты у 89,5 % больных; в 56 % наблюдений зафиксирован сердечный ответ. Медиана времени до получения

1-го сердечного ответа составила 1,9 мес. При медиане времени наблюдения 12 мес 1-летняя ОВ составила 67,5 % [33].

Пациенты с IIIb стадией вд-АЛА включены в мультицентровое ретроспективное исследование, цель которого — определить целесообразность добавления даратумумаба в программы 1-й линии. S. Oubari и соавт. распределили больных на 3 группы: в 1-й группе проводили различные программы лекарственной терапии на основе даратумумаба (1-я группа); во 2-й — на основе бортезомиба; в 3-й группе применяли алкеран, бендамустин. У всех больных наблюдалось поражение 1 органа и более, а в группе даратумумаба в 7,4 % наблюдений — более 5. У всех пациентов диагностировано поражение почек на разных стадиях, причем в каждой из групп были пациенты, получавшие заместительную почечную терапию. При медиане времени наблюдения 31,3 мес показатели ОВ существенно различались в пользу даратумумаба, применяемого в 1-й линии терапии. Шестимесячная ОВ в 1, 2 и 3-й группах составила 70, 51 и 25 % соответственно ($p = 0,002$). Через 6 мес после начала лечения частота общего ответа (ЧОО) в 1-й группе составила 66,7 %, причем 41,7 % больных достигли ПГО, 16,7 % — ОХЧГО, а 8,3 % — частичного гематологического ответа. По сравнению с пациентами, получавшими даратумумаб, во 2-й группе ЧОО составила 40,7 %; ПГО достигли только 14,8 % больных. ЧОО в 3-й группе оказалась еще меньше (25 %), а ПГО достигли 12,5 % пациентов. Различия в достижении ЧОО и ПГО между 1-й и 2-й группами оказались статистически значимыми ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). Частота общего сердечного ответа в группе даратумумаба оказалась статистически значимо выше по сравнению с группой бортезомиба — 45,8 % против 21,4 % ($p = 0,03$). В 3-й группе через 6 мес сердечный ответ не достигнут. Кроме того, у больных, достигших сердечного ответа, 12-месячная ОВ составила 100 % по сравнению с теми пациентами, у которых он не достигнут (73 %). Результаты исследования подчеркнули, что терапия вд-АЛА с включением даратумумаба, в том числе пациентов с IIIb стадией, значительно улучшает прогноз заболевания [34].

Важными являются исследования, направленные на оценку эффективности даратумумаба в подгруппах пациентов с АЛА с хромосомными aberrациями. S. Kumar и соавт. распределили 321 пациента на 2 группы: в одной больные получали VCD, в другой к терапии был добавлен даратумумаб (режим Dara-VCD). Пациентам проведено цитогенетическое исследование (FISH), по результатам которого наиболее часто выявлялись $t(11;14)$ и $amplq21(+1q)$; реже диагностировались $del17p$ и $del13q$. При медиане времени наблюдения 20,3 мес ПГО наблюдался статистически значимо чаще, а показатели достижения органного ответа (сердечного и почечного) оказались численно выше в группе Dara-VCD по сравнению с VCD во всех цитогенетиче-

ских подгруппах пациентов. Результаты исследования подчеркивают важную роль применения даратумумаба у больных вд-АЛА независимо от цитогенетических aberrаций [35].

В другом ретроспективном исследовании реальной клинической практики, включившем 283 пациента, R. Chakraborty и соавт. оценили прогностическое влияние различных хромосомных нарушений у больных вд-АЛА, получивших даратумумабсодержащее лечение в 1-й линии. В большинстве случаев выявлена $t(11;14)$ (53,4 %), с меньшей частотой — $del(13q)$ (28,9 %), $+1q(22,3 \%)$, гипердиплоидия (19,4 %). Делеция 17p определена в 4,5 % наблюдений. Наличие aberrации $+1q$ было статистически значимо связано с более низкой выживаемостью, свободной от гематологических событий, при многофакторном анализе ($p = 0,017$), в отличие от $t(11;14)$, неблагоприятного прогностического влияния которой не отмечено [36].

Представленные данные результатов исследований и реальной клинической практики по эффективности даратумумаба у пациентов с вд-АЛА, а также у больных с рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания определили целесообразность использования данного препарата в нашем клиническом наблюдении. Достижение ОХЧГО в совокупности со значительным улучшением общего состояния и качества жизни больной, достигнутые после 6 циклов Dara-VCD, позволяют надеяться на получение клинического (органного) противоопухолевого ответа в процессе дальнейшей монотерапии даратумумабом.

Клинический случай

Пациентка Б., 60 лет, обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в феврале 2025 г. с жалобами на одышку, периферические отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что 3 года назад пациентке в другом медицинском учреждении проведено обследование по поводу впервые возникших значительных отеков нижних конечностей, прогрессирующей слабости, артериальной гипотензии. Согласно лабораторным данным, выявлены гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперпротеинурия. Функция почек была сохранна (уровень креатинина, мочевины, а также скорость клубочковой фильтрации в пределах нормальных значений), однако впоследствии стало наблюдаться ухудшение почечной функции. Пациентке выполнена биопсия почки, по результатам которой диагностирован АЛА. По данным иммунохимического исследования крови и суточной мочи выявлена следовая секреция белка Бенс-Джонса λ -типа в обеих средах; суточная протеинурия составила 5 г/сут. При низкодозном компьютерно-томографическом исследовании скелета убедительные признаки остеодеструкции не зафиксированы. Пациентке выполнены аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга из подвздошной кости. Уровень плазматических клеток

составил 2,2 %, 1,93 % из которых оказались с аберрантным иммунофенотипом ($CD138^{+}CD28^{+}CD19^{-}CD45^{-}CD27^{dim}CD56^{-}CD117^{-}$). В 25 % ядер клеток методом FISH выявлена $t(11;14)$. В процессе гистологического и иммуногистохимического исследований выявлены плазматические клетки, а при окрашивании конго красным — депозиты конгофильного вещества, обладающие эффектом двойного лучепреломления в поляризованном свете, что подтверждает диагноз амилоидоза. Амилоидоз также подтвержден при исследовании двенадцатиперстной кишки.

Пациентке проведено кардиологическое обследование. Результаты электрокардиографии: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 85 в минуту. Диффузное нарушение процессов реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Низкоамплитудная электрокардиограмма во всех отведениях. Результаты эхокардиографии: конечный диастолический объем ЛЖ 160 мл. Толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см; толщина задней стенки ЛЖ 13 мм. Фракция выброса ЛЖ 65 %. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу. Признаков легочной гипертензии не обнаружено; при холтеровском мониторировании электрокардиографии — базовый ритм синусовый с эпизодами синусовой аритмии, единичными короткими пароксизмами суправентрикулярной тахикардии. Средняя частота сердечных сокращений (сутки/день/ночь) 90/94/81 в минуту. Зарегистрирована редкая наджелудочковая и единичная желудочковая экстрасистолия. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови оказалась значительно выше нормы — 1927 пг/мл (нормальное значение <284 пг/мл).

«Золотым стандартом» диагностики АКМП является биопсия миокарда, однако ввиду инвазивного характера процедуры и высокого риска осложнений наиболее часто применяется магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением или без такового. В связи с развитием почечной недостаточности пациентке выполнена магнитно-резонансная томография сердца без контрастного усиления, по результатам которой

зафиксированы магнитно-резонансные признаки атриомегалии левого и правого предсердий, расширения полости ЛЖ и ПЖ с сохранением глобальной сократительной способности обоих желудочков, гипертрофии миокарда ЛЖ <15 мм, повышение значений T1-картирования по миокарду ЛЖ (до 1120 мс), что может соответствовать магнитно-резонансной картине АКМП (рис. 4).

На основании результатов обследования пациентке установлен диагноз: множественная миелома Бенс-Джонса λ -типа, IA степени по Durie—Salmon, I степени по пересмотренной Международной системе стадирования. АЛА с поражением сердца (АКМП), почек, желудочно-кишечного тракта, II стадия по Mayo 2012 [17, 37].

По поводу установленного диагноза в одном из медицинских учреждений проведено 2 цикла противоопухолевой лекарственной терапии по программе VCD на фоне сопутствующей кардиопротективной и нефропротективной терапии (ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки внутрь; апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь; торасемид 20 мг 1 раз в сутки внутрь; спиронолактон 200 мг 1 раз в сутки внутрь; бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки внутрь утром).

В связи с отсутствием гематологического и клинического ответов, прогрессирующим снижением фракции выброса до 45 %, увеличением конечного диастолического объема до 185 мл и нарастанием протеинурии после 2 циклов VCD проведена смена программы лечения на даратумумаб в монорежиме (16 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю — 8 введений; далее 1 раз в 2 нед — 8 введений; затем 1 раз в месяц). При переходе на режим введения даратумумаба 1 раз в месяц интервалы между введениями были увеличены до нескольких месяцев.

При обращении пациентки в Клинический госпиталь «Лапино» выполнено обследование в целях оценки противоопухолевого ответа и выбора дальнейшей оптимальной программы терапии. Отмечены снижение протеинурии до 3,61 г/сут, увеличение количества общего белка и альбумина в сыворотке крови наряду с отсутствием секреции белка Бенс-Джонса и появлением следовой

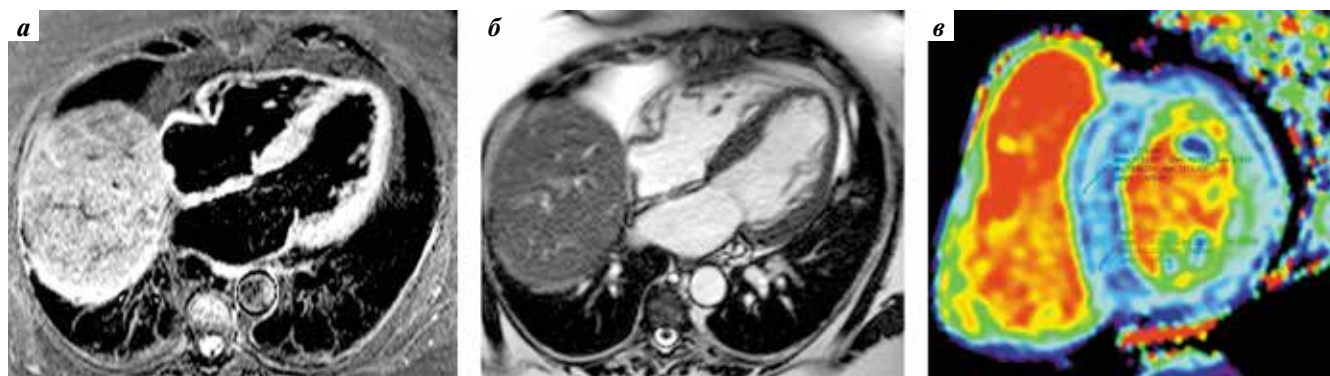


Рис. 4. Магнитно-резонансная картина амилоидной кардиомиопатии: а — 4-камерная плоскость; б — результаты магнитно-резонансной томографии сердца в кинорежиме, $\times 4$; в — короткая ось сердца в режиме T1rm, камерная плоскость, T1-картирование
Fig. 4. Magnetic resonance imaging of amyloid cardiomyopathy: а — 4-chamber view; б — cine cardiac magnetic resonance imaging, $\times 4$; в — heart short-axis view using a T1RM sequence, chamber view, T1 mapping

секреции парапротеинов G-к и G-λ. При исследовании функции почек выявлено увеличение уровня креатинина наряду со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации. Зафиксировано дальнейшее значимое увеличение концентрации NT-proBNP до 7038 пг/мл. При исследовании аспирата костного мозга зафиксировали 0,4 % плазматических клеток, однако по техническим причинам определить наличие минимальной резидуальной болезни (МРБ) не представилось возможным. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой не подтвердили наличие остеолитических очагов.

С учетом результатов проведенных ранее исследований, в первую очередь анализа III фазы ANDROMEDA, убедительно продемонстрировавших эффективность режима Dara-VCD, принято решение о проведении данной программы. Наряду с этим проведена коррекция кардиопротективной терапии: к лечению добавлены дапаглицлозин 10 мг 1 раз в сутки внутрь утром и валсартан + сакубитрил 25 мг 2 раза в сутки внутрь утром и вечером.

После 2 циклов противоопухолевой терапии пациентка отметила значительное улучшение общего самочувствия, которое нарастало к 6-му циклу. Отмечено купирование одышки и периферических отеков.

После 6 циклов оценены гематологический и органный противоопухолевый ответы. Количество свободных легочных цепей λ сократилось на 87 %. Достигнут ОХЧГО. В аспирате костного мозга диагностировано 0,4 % плазматических клеток. Детекция МРБ проведена методом многоцветной проточной цитометрии с чувствительностью 0,002 %. Доля всех плазматических клеток составила 0,047 % ядросодержащих клеток. Выявлено 0,022 % плазматических клеток с аберрантным иммунотипом, что свидетельствует о МРБ-положительном статусе.

Отмечено дальнейшее уменьшение протеинурии до 1,42 г/сут наряду с сохраняющейся низкой скоростью клубочковой фильтрации. Очаги литической деструкции в костях, по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по-прежнему не выявлялись. Согласно результатам контрольной эхокардиографии, выявлено снижение конечного диастолического объема ЛЖ с 185 до 170 мл наряду с увеличением фракции выброса ЛЖ с 45 до 64 %. Отмечено снижение концентрации NT-proBNP с 7038 до 5266 пг/мл (на 25 %), что, согласно клиническим рекомендациям, свидетельствует об отсутствии сердечного ответа [38].

Сохраняющийся высокий уровень NT-proBNP может быть обусловлен как сердечной, так и почечной недостаточностью вследствие нарушения фильтрационной функции почек [39]. В связи с этим, несмотря на улучшение сердечной функции, значимого снижения уровня NT-proBNP не зафиксировано. В то же время, согласно клиническим рекомендациям, органный ответ целесообразно оценивать через 6 мес после достигнутого гематологического

ответа, ввиду чего окончательно судить о достигнутом клиническом ответе можно будет позднее [38].

Значимых нежелательных явлений на протяжении всего лечения не зафиксировано. Отмечено развитие по 1 эпизоду инфекции мочеполового тракта, респираторно-вирусной и инфекции верхних отделов дыхательных путей (бронхит) I–II степеней. Гематологическая токсичность проявлялась в 2 эпизодах лейкопении I–II степеней, не повлиявшей на увеличение межкурсовых интервалов. Пациентка была консультирована гематологом-трансплантологом для определения дальнейшей тактики с учетом возраста. В связи с тем что пациентка не была расценена в качестве кандидата на проведение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК, ей рекомендована дальнейшая терапия даратумумабом в монорежиме. На протяжении всего противоопухолевого лечения пациентка получала кардиопротективную и нефропротективную лекарственную терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки внутрь; апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки внутрь; торасемид 20 мг 1 раз в сутки внутрь; спиронолактон 200 мг 1 раз в сутки внутрь; бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки внутрь утром; дапаглицлозин 10 мг 1 раз в сутки внутрь утром и валсартан + сакубитрил 25 мг 2 раза в сутки внутрь утром и вечером).

С учетом сохраняющейся нормохромной, нормоцитарной анемии легкой степени тяжести (уровень гемоглобина 105 г/л) исследован обмен железа и определена концентрация витаминов В₁₂ и В₉. На основании полученных результатов верифицирована анемия хронических заболеваний сочетанного генеза (нефрогенная, анемия злокачественного новообразования). Терапия даратумумабом продолжена. Планируется повторная оценка противоопухолевого эффекта.

Обсуждение

Несмотря на прогресс в терапии плазмоклеточных заболеваний, многочисленные исследования эффективности лекарственных агентов и их комбинаций, определение оптимальных подходов к лечению пациентов с АЛА остается актуальной задачей. Представленные в литературе данные реальной клинической практики показали преимущество терапии даратумумабсодержащими режимами больных вд-АЛА перед другими программами. В частности, В. Yohannap и соавт., принимая во внимание результаты исследования III фазы ANDROMEDA, провели собственный анализ эффективности программы Dara-CyBorD (даратумумаб, циклофосфан, бортезомиб, дексаметазон) по сравнению с CyBorD у 361 пациента с вд-АЛА. Показатели ПГО, ОХЧГО, а также сердечного ответа оказались выше, а уровень смертности в течение 6 мес — ниже в группе больных, получавших даратумумаб. ОВ оказалась статистически значимо выше при применении даратумумаба у пациентов со II стадией заболевания по сравнению с больными, не получавшими данное анти-CD38-антитело [40].

Поскольку режим противоопухолевой терапии, содержащий и анти-CD38-антитело даратумумаб, и ингибитор протеасомы бортезомиб, в комбинации с алкилирующими агентами у пациентов с тяжелой органной дисфункцией может характеризоваться неудовлетворительной переносимостью, продолжается поиск альтернативных схем лечения. В частности, J. Wang и соавт. привели собственные данные, согласно которым 64 пациента с вд-АЛА, среди которых были больные с прогрессирующим поражением сердца (20,3 %), получили терапию по программе DVD (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон). ОХЧГО или лучший гематологический ответ зафиксированы в 68,8 % наблюдений. Через 6 мес после начала лечения сердечный ответ получен у 48,1 % больных, а почечный — у 85 %. Полученные результаты согласуются с таковыми в клиническом исследовании III фазы ANDROMEDA. Частота достижения глубокого гематологического ответа в подгруппе больных с IIb стадией была сопоставима с таковой у пациентов с I—IIa стадиями наряду с меньшей ОВ в 1-й подгруппе. Авторы отметили, что полученные результаты наряду с низкой частотой инфекционных эпизодов III—IV степеней (1,6 %) демонстрируют эффективность и хорошую переносимость данного режима терапии, в том числе у больных с прогрессирующим поражением сердца [41].

В представленном нами наблюдении пациентка со II стадией АЛА получила 2 цикла VCD в 1-й линии, после чего, ввиду ухудшения сердечной функции и нарастания протеинурии, проведена смена терапии на даратумумаб в монорежиме. Однако режим введения лекарственного агента не был соблюден в полной мере (увеличены интервалы между ежемесячными введениями), что могло явиться одной из причин недостаточного эффекта и послужить поводом к смене программы терапии.

С учетом данных литературы, свидетельствующих о преимуществе квадриплета (Dara-VCD, Dara-CyBorD) в достижении частоты как гематологического, так и органного ответов у пациентов с различными цитогенетическими aberrациями, в том числе с t(11;14), при обращении пациентки в наше медицинское учреждение ей проведено 6 циклов Dara-VCD. Полученные результаты (достижение ОХЧГО) полностью согласуются с данными литературы. Несмотря на то что сердечный ответ не достигнут, можно судить о достижении почечного ответа ввиду значительного уменьшения протеинурии наряду с сохранением низкой скорости клубочковой фильтрации. Следует предполагать, что вследствие продолжающейся монотерапии даратумумабом возможно углубление клинического ответа.

В последнее время все больше внимания уделяется оценке МРБ и ее прогностической роли. Достижение МРБ-отрицательного статуса у пациентов с некоторыми гемобластозами, в частности множественной миеломой, позволяет предполагать значительное улучшение отдаленных результатов терапии [42]. Однако

ее прогностическая роль при АЛА остается не до конца ясной. Поскольку лечение АЛА направлено на эрадикацию плазматического клона, продуцирующего свободные легкие цепи, достижение МРБ-отрицательного статуса при этом заболевании — одна из актуальных задач.

X. Li и соавт. представили результаты метаанализа, продемонстрировавшие, что в группе пациентов, достигших ОХЧГО и лучшего гематологического ответа, отсутствие МРБ коррелировало с более высокими показателями сердечного и почечного ответов и лучшими показателями ВБП. Вместе с тем в группе больных с МРБ-положительным статусом отмечался более высокий риск гематологического и клинического прогрессирования в течение 1-го года [43].

T. Xu и соавт. сделали акцент на корреляцию МРБ с частотой достижения сердечного ответа у пациентов с вд-АЛА и поражением сердца после 4 бортезомибсодержащих циклов терапии. Частота достижения МРБ-отрицательного статуса у пациентов с ПГО составила 66,7 %, с ОХЧГО — 29,2 %. МРБ-отрицательный статус коррелировал с более высокой частотой достижения сердечного ответа по сравнению с пациентами с МРБ-положительным статусом. После 4 циклов в группе больных с ранним МРБ-отрицательным статусом сердечный ответ достигнут в 61,9 % наблюдений против 28,6 % в группе с ранним МРБ-положительным статусом ($p = 0,011$). Статистически значимые различия сохранялись на протяжении всей терапии. При медиане времени наблюдения 27,2 мес ВБП в МРБ-отрицательной группе не достигнута, а у пациентов с ранним МРБ-положительным статусом, зафиксированным после 4 циклов лечения, она составила 31,3 мес ($p = 0,033$). Авторы исследования заключили, что возможность оценки МРБ на раннем этапе может способствовать оптимизации терапии [44].

В исследовании X. Li и соавт. также оценена прогностическая роль раннего МРБ-отрицательного статуса. Авторы отметили преимущество даратумумабсодержащих режимов терапии вд-АЛА перед бортезомибсодержащими. Пациенты, получавшие даратумумаб, чаще достигали МРБ-отрицательного статуса после 2 циклов (41,6 % случаев против 0 %; $p = 0,019$). При медиане времени наблюдения 25,6 мес в группе пациентов с МРБ-отрицательным статусом безрецидивная выживаемость не достигнута по сравнению с пациентами с МРБ-положительным статусом — 37,48 мес ($p = 0,029$). Также выше оказалась частота полных сердечного и почечного ответов в группе больных с ранним МРБ-отрицательным статусом по сравнению со 2-й группой: 62,5 % против 26,9 % ($p = 0,066$) и 58,33 % против 18,1 % ($p = 0,009$) соответственно [45].

С учетом полученных данных прогностическая роль определения МРБ на ранних этапах терапии не вызывает сомнения, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования в разных когортах пациентов с АЛА. Использование даратумумаба в сочетании

с другими лекарственными агентами и продолжающийся поиск новых высокоэффективных комбинаций на его основе, обеспечивающих раннее достижение МРБ-отрицательного статуса и обладающих благоприятным профилем безопасности, могут способствовать увеличению ВБП и ОВ у больных с разными стадиями АЛА и повышению качества жизни. Возможно, что применение режима Dara-VCD в 1-й линии терапии у нашей пациентки могло обеспечить лучший гематологический ответ и способствовать достижению органного ответа.

W. Wang и соавт. показали, что у пациентов, достигших ОХЧГО после индукционного лечения на основе бортезомиба и не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК, последующая поддерживающая терапия (включающая различные лекарственные агенты) привела к углублению гематологического и органного ответов. У 11,4 % больных МРБ, определяемая в процессе индукции, перестала выявляться. В группе пациентов, которым поддерживающую терапию не проводили (находящихся под наблюдением), МРБ-положительный статус сохранялся [46].

В нашем наблюдении после 6 циклов Dara-VCD достигнут МРБ-положительный статус наряду с отсутствием сердечного ответа, что согласуется с данными литературы и требует дальнейшего наблюдения и повторной оценки. Нельзя исключить, что последующее применение высокоэффективного агента даратумумаба у больной АЛА высокого риска с соблюдением межкурсовых интервалов может способствовать достижению сердечного и почечного ответов, получению МРБ-отрицательного статуса, что позволит надеяться на значительное улучшение отдаленных результатов терапии.

Не вызывает сомнения необходимость в применении для ранней диагностики высокочувствительных биомаркеров, отражающих все аспекты повреждения органов при АЛА. Проводятся исследования прогностической роли фактора Виллебранда (маркер эндотелиальной дисфункции), рецептора интерлейкина 1 SST2 (маркер ремоделирования и фиброза миокарда, повышенный уровень экспрессии которого имеет важное значение независимо от концентрации NT-proBNP), остеопонтина (секретируемого кардиомиоцитами и участвующего в адаптации сердца к повреждению миокарда). Анализируется влияние фактора дифференцировки роста 15, входящего в семейство цитокинов, продуцируемых кардиомиоцитами в ответ на окислительный стресс и ишемию, и являющегося маркером сердечной и диализзависимой почечной недостаточности. Отмечено повышение уровня рецептора урокиназы системы активатора плазминогена при хронической почечной недостаточности и остром повреждении почек, что при дальнейшем углубленном анализе, возможно, будет рассматриваться как один из признаков неблагоприятного течения АЛА с пора-

жением почек. Благодаря своим апоптотическим и антинекротическим эффектам многофункциональный белок Gal-3 играет защитную роль, однако при сердечной недостаточности его экспрессия значительно повышается, активируются фибробласты, развиваются фиброз и неблагоприятное ремоделирование поврежденной ткани желудочков. В качестве кардиоренального биомаркера уровень Gal-3 имеет диагностическую значимость.

Вследствие гетерогенного течения АЛА применение 1 биомаркера с диагностической или прогностической целью не представляется возможным, что определяет необходимость в продолжении исследований, основная задача которых — верификация диагноза на ранних стадиях [47].

Актуальными являются исследования профиля экспрессии микроРНК, ее роли в патогенезе АЛА как опухолевого супрессора и прогнозе заболевания. Кроме того, профиль экспрессии микроРНК может различаться среди подтипов амилоидоза вследствие различных биологических механизмов. По некоторым данным, нарушение регуляции микроРНК лежит в основе ключевых процессов, вызывающих амилоид-обусловленную дисфункцию миокарда (фиброз, митохондриальная недостаточность, окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов и др.). В связи с этим возможно предполагать наличие корреляции дисрегуляции микроРНК с активным повреждением кардиомиоцитов, свидетельствующей о тяжести заболевания и прогнозе. Это может обеспечить выявление амилоидоза сердца на ранней стадии, что особенно важно у больных группы высокого риска или при отсутствии клинических симптомов. Несомненно, интеграция микроРНК-профилирования с уже применяемыми биологическими маркерами будет способствовать разработке мультимодального алгоритма стратификации риска и мониторинга [48–51].

Заключение

Дальнейшие исследования, направленные на поиск новых биологических маркеров, обладающих прогностическим значением, и их внедрение в клиническую практику позволят стратифицировать пациентов с АЛА на группы риска и оптимизировать противоопухолевую терапию. Благодаря мультидисциплинарному подходу и своевременному выявлению органной дисфункции возможно достижение ранних глубоких гематологического и клинического ответов, а также МРБ-отрицательного статуса, что приведет к значительному увеличению выживаемости.

Использование даратумумаба в сочетании с бортезомибосодержащим режимом и сопутствующей кардио- и нефропротективной терапией остается высокоэффективной комбинацией с благоприятным профилем безопасности у большинства пациентов.

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

- Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2026 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2026;101(5):1056–69. DOI: 10.1002/ajh.70246
- Feitosa V.A., Neves P.D.M.M., Jorge L.B. et al. Renal amyloidosis: a new time for a complete diagnosis. *Braz J Med Biol Res* 2022;55:e12284. DOI: 10.1590/1414-431X2022e12284
- Stelmach-Góldys A., Zaborek-Lyczba M., Lyczba J. et al. Physiology, diagnosis and treatment of cardiac light chain amyloidosis. *J Clin Med* 2022;11(4):911. DOI: 10.3390/jcm11040911
- Kancerek J., Zniszczoł Ł., Lewandowski P., Wojnicz R. Multimodal diagnosis of cardiac amyloidosis: integrating imaging, histochemistry, and proteomics of precise typing. *Int J Mol Sci* 2026;27(2):820. DOI: 10.3390/ijms27020820
- Hartnett J., Jaber W., Maurer M. et al. Electrophysiological manifestations of cardiac amyloidosis: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2021;3(4):506–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.010
- Liu Y., Riaz M. Human-induced pluripotent stem cell models for amyloid cardiomyopathy: from mechanistic insights to therapeutic discovery. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12(11):434. DOI: 10.3390/jcdd12110434
- Ali K., Ali A.E., Alayyat A. et al. Cardiac amyloidosis in the real world: clinical presentations, disease overlap, and therapeutic imperatives. *Rev Cardiovasc Med* 2025;26(10):42514. DOI: 10.31083/RCM42514
- Leung N., Comenzo R., Gillmore J. et al. Renal response criteria for clinical trials in amyloid light chain amyloidosis. *Kidney Int Rep* 2024;9(7):1986–94. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.03.033
- Sun Y., Zhao Y.H., Wang Q.F. et al. AL type renal amyloidosis with cardiac involvement: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2025;104(16):e42161. DOI: 10.1097/MD.00000000000042161
- Zvida-Bloch T., Muchtar E., Dispenzieri A. et al. The molecular landscape of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2025;206(5):1297–311. DOI: 10.1111/bjh.20070
- Warsame R., Kumar S.K., Gertz M.A. et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J* 2015;5(5):e310. DOI: 10.1038/bcj.2015.34
- Oubari S., Papathanasiou M., Michel L. et al. Gain or amplification of 1q21 in systemic light chain amyloidosis is associated with advanced Mayo stage, plasma cell disease and worse overall survival. *Ann Hematol* 2025;104(3):1777–88. DOI: 10.1007/s00277-025-06256-7
- Ozga M., Zhao Q., Benson D.M. Jr et al. AL amyloidosis: the effect of fluorescent *in situ* hybridization abnormalities on organ involvement and survival. *Cancer Med* 2021;10(3):965–73. DOI: 10.1002/cam4.3683
- Dumas B., Yameen H., Sarosiek Sh. et al. Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid* 2020;27(4):244–9. DOI: 10.1080/13506129.2020.1778461
- Premkumar V.J., Lentzsch S., Pan S. et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11(1):10. DOI: 10.1038/s41408-020-00397-w
- Gertz M.A., Schonland S. Stem-cell mobilization and autologous transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(6):1133–44. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.07.007
- Zerdan M.B., Nasr L., Khalid F. et al. Systemic AL amyloidosis: current approach and future direction. *Oncotarget* 2023;14:384–94. DOI: 10.18632/oncotarget.28415
- Palladini G., Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136(23):2620–7. DOI: 10.1182/blood.202006913
- Muchtar E., Dispenzieri A., Buadi F.K. et al. From CyBorD to dara-CyBorD, ASCT utilization trends in AL amyloidosis: a 15-year analysis. *Blood Adv* 2025;9(16):4311–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016586
- Van de Donk Niels W.C. J., Janmaat M.L., Mutis T. et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016;270(1):95–112. DOI: 10.1111/imr.12389
- Sanchez L., Wang Y., Siegel D.S., Wang M.L. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):51. DOI: 10.1186/s13045-016-0283-0
- Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс. ЛП-№ (010091)-(ПГ-РУ) от 27.11.2025. General characteristics of the medicinal product Darzalex. ЛП-№ (010091)-(ПГ-РУ) dated November 27, 2025. (In Russ.).
- Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 Maia study. *HemaSphere* 2023;7(S2):14–15. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed
- Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
- Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
- Thurlapati A., Roubal K., Davis J.A. et al. Stem cell mobilization for multiple myeloma patients receiving daratumumab-based induction therapy: a real-world experience. *Transplant Cell Ther* 2023;29(5):340.e1–4. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.02.013
- Calabretta E., Carlo-Stella C. The many facets of CD38 in lymphoma: from tumor-microenvironment cell interactions to acquired resistance to immunotherapy. *Cells* 2020;9(4):802. DOI: 10.3390/cells9040802
- Khoury J., Kin A., Thapa B. et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2019;185(2):342–4. DOI: 10.1111/bjh.15455
- Abeykoon J.P., Zanwar S., Dispenzieri A. et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Leukemia* 2019;33(2):531–6. DOI: 10.1038/s41375-018-0262-2
- Roussel M., Merlini G., Chevret S. et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135(18):1531–40. DOI: 10.1182/blood.2019004369
- Kastritis E., Palladini G., Minnema M.C. et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2028631
- Kastritis E., Palladini G.O., Minnema M.C. et al. Subcutaneous daratumumab (DARA) + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: overall survival and final major organ deterioration progression-free survival results from the phase 3 ANDROMEDA study. *Blood* 2024;144(Suppl 1):891–3. DOI: 10.1182/blood-2024-205077
- Chakraborty R., Rosenbaum C., Kaur G. et al. First report of outcomes in patients with stage IIIB AL amyloidosis treated with Dara-VCD front-line therapy. *Br J Haematol* 2023;201(5):913–6. DOI: 10.1111/bjh.18733
- Oubari S., Hegenbart U., Schoder R. et al. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIB improves treatment response and overall survival. *Haematologica* 2024;109(1):220–30. DOI: 10.3324/haematol.2023.283325
- Kumar S., Dispenzieri A., Bhutani D. et al. Impact of cytogenetic abnormalities on treatment outcomes in patients with amyloid light-chain amyloidosis: subanalyses from the ANDROMEDA study. *Amyloid* 2023;30(3):268–78. DOI: 10.1080/13506129.2022.2164488

36. Chakraborty R., Zanwar S., Hegenbart U. et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities by FISH in AL amyloidosis with daratumumab-based frontline therapy. *Blood* 2024;144(25): 2613–24. DOI: 10.1182/blood.2024025899
37. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Revised Prognostic Staging System for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30(9):989–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724
38. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Другие плазмноклеточные новообразования. Клинические рекомендации. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. Other plasma cell neoplasms. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)
39. Franz M., Woloszczuk W., Horl W.H. Plasma concentration and urinary excretion of N-terminal proatrial natriuretic peptides in patients with kidney diseases. *Kidney Int* 2001;59(5):1928–34. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590051928.x
40. Yohannan B., Rees M., Gertz M.A. Improved survival with daratumumab-CyBorD compared with CyBorD as frontline therapy for AL amyloidosis. *Blood Neoplasia* 2025;2(2):100092. DOI: 10.1016/j.bneo.2025.100092
41. Wang J., Li M., Liao P. et al. Outcomes of patients with systemic light chain amyloidosis treated with DVD front-line therapy. *Cardiooncology* 2026;12(1):34. DOI: 10.1186/s40959-026-00446-6
42. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827
43. Li X., Yu Y., Yu H. et al. Minimal residual disease in systemic light chain amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(4):193. DOI: 10.1007/s00432-024-05733-2
44. Xu T., Li J., Yang Y. et al. Early minimal residual disease eradication in light chain amyloidosis generates deeper and faster cardiac response. *Clin Exp Med* 2024;24(1):250. DOI: 10.1007/s10238-024-01511-z
45. Li X., Chen M., Liu J. et al. Impact of early minimal residual disease assessment on the outcomes of patients with systemic light chain amyloidosis. *Ann Med* 2025;57(1):2579793. DOI: 10.1080/07853890.2025.2579793
46. Wang W., Li J., Xu T. et al. Maintenance therapy promotes profound organ and haematologic response in light-chain amyloidosis patients not undergoing autologous stem cell transplantation. *Ann Med* 2024;56(1):2418339. DOI: 10.1080/07853890.2024.2418339
47. Fotiou D., Theodorakakou F., Kastiris E. Biomarkers in AL amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(20):10916. DOI: 10.3390/ijms222010916
48. Fishov H., Muchtar E., Salmon-Divon M. et al. AL amyloidosis clonal plasma cells are regulated by microRNAs and dependent on anti-apoptotic BCL2 family members. *Cancer Med* 2023;12(7):8199–210. DOI: 10.1002/cam4.5621
49. Weng L., Spencer B.H., Soohoo P.T. et al. Dysregulation of miRNAs in AL amyloidosis. *Amyloid* 2011;18(3):128–35. DOI: 10.3109/13506129.2011.588977
50. Perfetto F., Zampieri M., Fumagalli C. et al. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist. *Intern Emerg Med* 2022;17(4):957–69. DOI: 10.1007/s11739-022-02958-2
51. Kontaraki J.E., Plevritaki A., Sallo A. et al. Exploring the MicroRNA landscape in cardiac amyloidosis: molecular insights and clinical applications. *Genes (Basel)* 2026;17(3):356. DOI: 10.3390/genes17030356

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение пациента, написание текста статьи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение статьи;
А.А. Ахобеков: анализ и интерпретация данных, наблюдение пациента, научное редактирование статьи, научное консультирование;
Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение пациента;
З.З. Иванова: выполнение магнитно-резонансной томографии сердца с оценкой T1-картирования;
М.М. Давыдов: научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: design development, diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the article topic, patient monitoring, article writing;
P.A. Zeynalova: design development, scientific editing, scientific consulting, final article approval;
A.A. Akhobekov: data analysis and interpretation, patient monitoring, scientific editing, scientific consulting;
F.M. Abbasbeyli: diagnostic procedures, data analysis and interpretation, patient monitoring;
Z.Z. Ivanova: magnetic resonance imaging of the heart with T1-mapping assessment;
M.M. Davydov: scientific editing, scientific consulting, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
З.З. Иванова / Z.Z. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0003-4126-6078>
М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

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

Conflict of interest. Yu.E. Ryabukhina and P.A. Zeynalova are members of the editorial board of the Oncohematology journal, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 27.04.2026. **Принята к публикации:** 01.06.2026. **Опубликована онлайн:** 25.06.2026.

Article submitted: 27.04.2026. **Accepted for publication:** 01.06.2026. **Published online:** 25.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-92-104>

Непосредственные и отдаленные результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена (2020–2025)

С.В. Семочкин, А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, В.В. Лунин, А.А. Тарасенкова, М.И. Ахмедов, И.В. Черкашина, Л.С. Хайруллина, Е.Р. Немцова, Ю.Б. Венедиктова, А.А. Феденко, А.Д. Каприн

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

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Введение. Ключевая цель выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — преодоление костномозговой недостаточности, осложняющей проведение высокодозной химиотерапии. В 2024 г. в России выполнено 2790 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток, из которых 61 % были аутологичными, 39 % — аллогенными. Рост трансплантационной активности в стране за последние 5 лет составил 46 %.

Цель исследования — оценить непосредственные и отдаленные результаты ауто-ТГСК, проведенных за последние 6 лет (2020–2025) в отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В ретроспективное наблюдательное исследование включены 187 пациентов, которым в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена ауто-ТГСК. Пациенты разделены на 3 нозологические группы: множественная миелома (ММ) — 127 (68 %), неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 31 (16,6 %), классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — 29 (15,4 %) больных. Медиана возраста варьировала от 33 до 59 лет в зависимости от патологии. Оценивали параметры мобилизации CD34⁺-клеток, режимы кондиционирования, гематологическую токсичность, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Анализ показателей выживаемости выполнен методом Каплана–Майера.

Результаты. Выполнено 203 процедуры ауто-ТГСК, включая 16 (7,9 %) тандемных трансплантаций при ММ. Медиана количества собранных CD34⁺-клеток составила $8,1 \times 10^6$ /кг при ММ; $9,4 \times 10^6$ /кг при кЛХ и $7,6 \times 10^6$ /кг при НХЛ. Восстановление гемопоэза происходило в сопоставимые сроки во всех группах (медиана длительности агранулоцитоза — 9–12 дней). При медиане времени наблюдения 20–25 мес показатели 2-летней выживаемости без прогрессирования составили 91,6 % (ММ), 92,0 % (кЛХ) и 81,6 % (НХЛ); 2-летней общей выживаемости — 96,3 % (ММ), 100 % (кЛХ) и 85,6 % (НХЛ). У пациентов с ММ отмечено значимое углубление ответа после трансплантации (доля полных ответов возросла с 9,4 до 61,4 %; $p = 0,003$).

Заключение. Результаты нашего одноцентрового исследования демонстрируют высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности ауто-ТГСК, сопоставимые с мировыми данными. Дальнейшее развитие программ высокодозной терапии, оптимизация мобилизации и внедрение новых схем поддерживающей терапии — перспективные направления для улучшения исходов терапии онкогематологических пациентов в России.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина, множественная миелома

Для цитирования: Семочкин С.В., Червонцева А.М., Вернюк М.А. и др. Непосредственные и отдаленные результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт МНИОИ им. П.А. Герцена (2020–2025). Онкогематология 2026;21(2):92–104.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-92-104>

Immediate and late results of autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (2020–2025)

S. V. Semochkin, A. M. Chervontseva, M. A. Vernyuk, V. V. Lunin, A. A. Tarasenkova, M. I. Akhmedov, I. V. Cherkashina, L. S. Khayrullina, E. R. Nemtsova, Yu. B. Venediktova, A. A. Fedenko, A. D. Kaprin

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

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Background. The key goal of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is to overcome bone marrow failure, which complicates high-dose chemotherapy. In 2024, 2,790 HSCTs were performed in Russia, 61 % of which were autologous and 39 % allogeneic. Transplant activity in the country has increased by 46 % over the past 5 years.

Aim. To evaluate the immediate and long-term outcomes of auto-HSCT in patients with hematologic malignancies treated over the past 6 years (2020–2025) in the High-Dose Chemotherapy Department with the Bone Marrow Transplantation Unit at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute.

Materials and methods. This retrospective observational study included data from 187 patients who underwent auto-HSCT at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. For the analysis, patients were divided into 3 nosologic groups: multiple myeloma (MM) – 127 (68 %), non-Hodgkin's lymphoma (NHL) – 31 (16.6 %), and classical Hodgkin's lymphoma (cHL) – 29 (15.4 %) patients. The median age ranged from 33 to 59 years depending on the nosology. The study assessed the parameters of CD34⁺ cell mobilization, conditioning regimens, hematological toxicity, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS). Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method.

Results. A total of 203 auto-HSCT procedures were performed, including 16 (7.9 %) tandem transplants for MM. The median of collected CD34⁺ cells was 8.1×10^6 /kg in MM, 9.4×10^6 /kg in cHL, and 7.6×10^6 /kg in NHL. Hematopoiesis was restored within comparable time frames in all groups (median agranulocytosis duration was 9–12 days). With a median follow-up of 20–25 months, the 2-year PFS rates were 91.6 % (MM), 92.0 % (cHL), and 81.6 % (NHL); 2-year OS was 96.3 % (MM), 100 % (cHL), and 85.6 % (NHL). Patients with MM showed a significant improvement in the response after transplantation (the proportion of complete responses increased from 9.4 to 61.4 %; $p = 0.003$).

Conclusion. The results of our single-center study demonstrate the high efficacy and acceptable safety profile of auto-HSCT, comparable to global data. Further development of high-dose therapy programs, optimization of mobilization, and the introduction of new maintenance therapy regimens are promising areas for improving treatment outcomes for patients with hematological malignancies in the Russian Federation as a whole.

Keywords: bone marrow transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, diffuse large B-cell lymphoma, classical Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma

For citation: Semochkin S.V., Chervontseva A.M., Vernyuk M.A. et al. Immediate and late results of autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (2020–2025). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(2):92–104. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-92-104>

Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — критически важный этап лечения отдельных морфологических вариантов лимфом, множественной миеломы (ММ) и некоторых солидных опухолей у детей [1]. В 1970-х годах было обнаружено, что одним из результатов применения циклофосфида является выход в периферическую кровь большого количества клеток-предшественников. Позднее было показано, что применение факторов роста, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, также позволяет успешно высвобождать в кровотоке гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), причем без токсичности, свойственной цитостатическим агентам [2]. В результате стимуляции клеток миеломоноцитарного ряда происходит высвобождение протеаз, что индуцирует расщепление стромального клеточного фактора 1 и предотвращает его связывание с С-Х-С хемокиновым рецептором 4-го типа [3]. Кроме того, протеолиз запускает деградацию молекулы адгезии сосудистых клеток 1, остеопонтина и фибронектина, что приводит к снижению адгезии клеток-предшественников к стро-

маточного мозга [4]. В доклинических исследованиях показано, что ингибирование описываемых взаимодействий рецептор-лиганд приводит к усиленной мобилизации клеток-предшественников [5]. В 1980-х годах на ГСК был идентифицирован рецептор CD34, что способствовало дальнейшему развитию технологий трансплантации костного мозга (ТКМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [6].

Ключевая цель выполнения ауто-ТГСК заключается в преодолении костномозговой недостаточности, осложняющей проведение высокодозной химиотерапии. Более половины ТКМ/ТГСК, проводимых в мире, являются аутологичными. Согласно данным отчета Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга, в 2023 г. доля аутологичных трансплантаций среди всех ТКМ/ТГСК составила 57 % [7]. В общей сложности ауто-ТГСК проведена 27 246 пациентам, пролеченным в 696 медицинских центрах Европы. Чаще всего ауто-ТГСК выполняли при плазмоклеточных опухолях (58 %), неходжкинских лимфомах (НХЛ) (23 %) и лимфоме Ходжкина (9 %). Среди НХЛ наиболее часто ауто-ТГСК проводили при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) (50,6 %), других В-клеточных (35,4 %) и реже Т-клеточных (14,0 %) лимфомах.

Частота реализации ауто-ТГСК варьировала от 19 трансплантаций на 1 млн населения в год в Казахстане до 629 в Литве с медианой 260.

В 2024 г. в России выполнено 2790 ТКМ/ТГСК, из которых 1702 (61 %) были аутологичными, 1088 (39 %) — аллогенными [8]. Рост числа проводимых трансплантаций по сравнению с 2020 г. составил 46,3 %. В 2020 г. проведено 1907 ТКМ/ТГСК, из которых 1149 (60,3 %) — взрослым пациентам. В настоящее время в нашей стране выполняется около 200 ТКМ/ТГСК при оптимальной потребности 400–600 трансплантаций на 1 млн населения в год [9]. Точных данных о нозологической структуре реализуемых ауто-ТГСК в доступных статистических отчетах нет.

Отделение высокодозной химиотерапии с блоком ТКМ было организовано в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2005 г., и через год в институте выполнена 1-я ауто-ТГСК пациенту с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ).

Цель исследования — оценить непосредственные и отдаленные результаты ауто-ТГСК, проведенных за последние 6 лет (2020–2025) в отделении высокодозной химиотерапии с блоком ТКМ в МНИОИ им. П.А. Герцена у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование включены 187 пациентов (101 женщина, 86 мужчин), которым в период с 15.01.2020 по 31.10.2025 в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены как минимум 1 процедура высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК. Данные о характеристиках пациентов, протоколах лечения и клинических результатах получены из электронных и физических медицинских карт НМИЦ радиологии. Все данные перед проведением настоящего анализа были повторно оценены на точность и полноту изложения. Для обеспечения конфиденциальности все персональные идентификаторы пациентов удалены и обезличены до этапа статистической обработки данных, что исключало возможность идентификации отдельных лиц. В соответствии с нозологической структурой 31 (16,6 %) пациент, включенный в анализ, был с НХЛ, 29 (15,4 %) — с кЛХ, 127 (68 %) — с впервые диагностированной ММ. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, усиление отчетности о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии) [10].

В качестве основных противопоказаний для проведения ауто-ТГСК рассматривали:

- прогрессирование онкогематологического заболевания;
- невозможность собрать достаточное количество CD34⁺-клеток ($\geq 2,0 \times 10^6/\text{кг}$) после стандартных схем мобилизации;

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая застойную сердечную недостаточность III–IV класса по данным Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, клинически значимые аритмии или перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 мес;
- клинически значимые нарушения функций жизненно важных органов;
- неконтролируемые системные инфекции.

Инициальные характеристики пациентов и показания для выполнения трансплантации представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов группы НХЛ ($n = 31$) на момент проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК составила 48 (31–66) лет. В соответствии с морфологическим вариантом 16 (51,6 %) пациентов были с ДВКЛ, 3 (9,7 %) — с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой, 8 (25,8 %) — с мантийноклеточной лимфомой, 4 (12,9 %) — с периферическими Т-клеточными лимфомами. Для консолидации 1-й ремиссии ауто-ТГСК выполнена 10 (32,3 %) пациентам. В остальных случаях ($n = 21$ (67,7 %)) опция реализована пациентам с первичной рефрактерностью или рецидивами лимфомы. Медиана числа ранее проведенных линий терапии в этой группе составила 2 (1–3). Полная ремиссия на момент инициации сбора ГСК подтверждена в 30 (96,8 %) случаях, частичная — в 1 (3,2 %).

В когорте пациентов с кЛХ ($n = 29$) медиана возраста составила 33 (16–63) года. На момент рецидива или прогрессирования отмечены следующие стадии распространенности опухолевого процесса по Ann-Arbor: II — в 14 (48,3 %) случаях, III — в 3 (10,3 %), IV — в 12 (41,4 %). Конституциональные симптомы (стадии В) выявлены у 9 (29,0 %) пациентов. Экстранодальные поражения подтверждены в 12 (41,4 %) случаях. В представленной когорте преобладали пациенты с первичной рефрактерностью заболевания и ранними рецидивами — 19 (65,5 %) случаев. В целях индукции ремиссии непосредственно перед ауто-ТГСК интенсивные курсы полихимиотерапии 2-й линии получили 26 (89,7 %) пациентов, монотерапию ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) — 3 (10,3 %). В качестве режима 2-й линии чаще всего использовали схему Nivo-DHAP (ниволумаб, цисплатин, цитарабин и дексаметазон) — 13 (44,8 %) случаев. Медиана числа ранее проведенных линий терапии составила 2 (2–9). Ответ перед ауто-ТГСК соответствовал полной ремиссии у 27 (93,1 %) пациентов, частичной ремиссии — у 2 (6,9 %).

Медиана возраста больных впервые диагностированной ММ составила 59 (31–69) лет. Для визуализации объема костных и внекостных поражений чаще всего использовали позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой — у 92 (72,4 %) пациентов; в остальных случаях — низкодозовую компьютерную

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент инициации аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ($n = 187$)**Table 1.** Characteristics of patients before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) ($n = 187$)

Показатель Parameter	НХЛ ($n = 31$) NHL ($n = 31$)	кЛХ ($n = 29$) cHL ($n = 29$)	ММ ($n = 127$) MM ($n = 127$)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	48 (31–66)	33 (16–63)	59 (31–69)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	17 (54,9)	14 (48,3)	55 (43,3)
женский female	14 (45,1)	15 (51,7)	72 (56,5)
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):			
0 баллов 0 points	14 (45,2)	10 (34,4)	56 (44,1)
1 балл 1 point	17 (54,8)	19 (65,6)	71 (55,9)
Показания к проведению ауто-ТГСК, n (%): Indications for auto-HSCT, n (%):			
консолидация (1-я линия терапии) consolidation (first-line therapy)	10 (32,3)	—	127 (100)
первичная рефрактерность или ранний рецидив (первые 12 мес) primary refractoriness or early relapse (first 12 months)	9 (29,0)	19 (65,5)	—
поздний рецидив late relapse	12 (38,7)	10 (34,5)	—
Медиана числа линий терапии перед ауто-ТГСК (диапазон) Median number of therapy lines before auto-HSCT (range)	2 (1–3)	2 (2–9)	2 (1–2)
Вариант ответа перед ауто-ТГСК, n (%): Response before auto-HSCT, n (%):			
сПО* sCR*	—	—	2 (1,6)
ПО CR	30 (96,8)	27 (93,1)	10 (7,9)
ОхЧО* VGPR*	—	—	87 (68,5)
ЧО PR	1 (3,2)	2 (6,9)	28 (22,0)

*Применительно только к случаям ММ.

Примечание. НХЛ — неходжкинская лимфома; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа; сПО — строгий полный ответ; ПО — полный ответ; ОхЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ.

*Applies to MM cases only.

Note. NHL — non-Hodgkin's lymphoma; cHL — classical Hodgkin's lymphoma; MM — multiple myeloma; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; sCR — stringent complete response; CR — complete response; VGPR — very good partial response; PR — partial response.

томографию — у 7 (5,5 %) или сочетание скелетной рентгенографии с магнитно-резонансной томографией отдельных зон — у 28 (22,1 %). Тесты методом флуоресцентной гибридизации *in situ* для идентификации хромосомных aberrаций высокого риска выполнены у 43 (33,8 %) пациентов. В качестве индукционной терапии 1-й линии схема VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) реализована у 114 (89,8 %) пациентов, VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) — у 7 (5,5 %), DRd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) — у 4 (3,1 %), DVRd (даратумумаб, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) — у 2 (0,8 %). Смена индукционной

терапии ввиду неудовлетворительного ответа на 1-ю линию потребовалась 68 (53,5 %) пациентам. К моменту реализации ауто-ТГСК частота достижения полного (ПО) или строгого полного (сПО) ответа составила 9,5 %, очень хорошего частичного ответа (ОхЧО) — 68,5 %, частичного ответа (ЧО) — 22 %.

Режимы химиомобилизации ГСК периферической крови на основе этопозиды или цитарабина в комбинации с Г-КСФ реализованы у 112 (60 %) из 187 пациентов. Сбор ГСК на стабильном кроветворении применяли только у пациентов с ММ и выполнили в 75 (40 %) случаев. Подсчет CD34⁺-клеток проводили

в отделении экспериментальной фармакологии и токсикологии МНИОИ им. П.А. Герцена. Аппаратный сбор ГСК осуществляли с использованием автоматической аферезной системы Spectra Optia или Amicus, начиная процедуру при достижении уровня $CD34^{+}$ -клеток периферической крови >20 в 1 мкл. Все дальнейшие манипуляции, включая криоконсервирование и хранение лейкоконцентратов, осуществляли в условиях криолaborатории МНИОИ им. П.А. Герцена. В исследование включали только пациентов с успешным сбором ГСК и реализованной ауто-ТГСК в условиях нашего центра.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 26 (IBM Ltd, США). Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплана—Майера. Сравнение показателей выживаемости между группами проводили с помощью *log-rank*-теста. Для построения кривых общей выживаемости (ОВ) рассчитывали время от даты начала терапии до даты смерти или последнего контакта с больным; выживаемости без прогрессирования (ВБП) — от даты начала терапии до даты прогрессирования, смерти или последнего контакта с больным. Порог статистической значимости: $p = 0,05$. Срез данных выполнен по состоянию на 24.02.2026.

Дизайн ретроспективного исследования рассмотрен локальным этическим комитетом НМИЦ радиологии и расценен как не требующий формального одобрения. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами центра и принципами Хельсинкской декларации. Получение информированного согласия пациентов не требовалось, поскольку использованы анонимизированные данные электронных и физических медицинских карт.

Результаты

Большинству пациентов для успешной мобилизации ГСК потребовалось выполнение 2 (1–4) процедур лейкоцитафереза. Медиана количества собранных $CD34^{+}$ -клеток у пациентов с ММ составила $8,1 (2,8–86,1) \times 10^6/\text{кг}$, с $\text{кЛХ} — 9,4 (4,0–34,5) \times 10^6/\text{кг}$, с $\text{НХЛ} — 7,6 (3,6–16,9) \times 10^6/\text{кг}$. Введение плериксафора для усиления мобилизации ГСК потребовалось 2 пациентам (табл. 2).

За исследуемый период (15.01.2020–31.10.2025) выполнено 203 ауто-ТГСК, включая 16 (7,9 %) тандемных (двойных) трансплантаций пациентам с ММ (рис. 1).

Характеристика режимов кондиционирования и сроки восстановления гемопоэза после ауто-ТГСК представлены в табл. 3. Пациентам с лимфомами чаще всего проводили режим кондиционирования по схеме CEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан): $\text{кЛХ} — у 21 (72,5 \%)$; $\text{НХЛ} — у 29 (93,6 \%)$. В случае ММ кондиционирование перед ауто-ТГСК проводили мелфаланом в стандартной дозе 200 и $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ пациентам старше 65 лет (режим HD-MEL). В случае выраженного нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации $<40 \text{ мл}/\text{мин}$) дозу снижали до $140 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Гематологическая токсичность в раннем посттрансплантационном периоде между терапевтическими группами существенно не различалась. У всех пациентов зарегистрированы эпизоды гематологической токсичности в виде нейтропении и тромбоцитопении IV степени, анемии II–III степеней тяжести. Медиана продолжительности периода агранулоцитоза составила $12 (7–21)$ дней у пациентов с НХЛ , $10 (6–18)$ дней — с кЛХ , $9 (8–13)$ дней — с ММ. Медиана времени

Таблица 2. Параметры мобилизации и сбора аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ($n = 187$)

Table 2. Parameters of mobilization and collection of autologous hematopoietic stem cells (HSCs) ($n = 187$)

Показатели Parameters	НХЛ ($n = 31$) NHL ($n = 31$)	кЛХ ($n = 29$) cHL ($n = 29$)	ММ ($n = 127$) MM ($n = 127$)
Число случаев мобилизации ГСК, n (%): The number of HSC mobilization, n (%): при стабильном кроветворении with stable hematopoiesis после химио- или иммунохимиотерапии after chemotherapy or immunochemotherapy	0 31 (100)	0 29 (100)	75 (59,1) 52 (40,9)
Применение плериксафора, n (%) Plerixafor use, n (%)	1 (3,2)	—	1 (3,2)
Медиана числа выполненных процедур лейкоцитафереза (диапазон) Median number of leukocypheresis procedures performed (range)	2 (1–4)	3 (1–4)	2 (1–3)
Медиана количества заготовленных $CD34^{+}$ -клеток (диапазон), $10^6/\text{кг}$ Median $CD34^{+}$ cell count collected (range), $10^6/\text{kg}$	7,6 (3,6–16,9)	9,4 (4,0–34,5)	8,1 (2,8–86,1)

Примечания. НХЛ — неходжкинская лимфома; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома.
Note. NHL — non-Hodgkin's lymphoma; cHL — classical Hodgkin's lymphoma; MM — multiple myeloma.

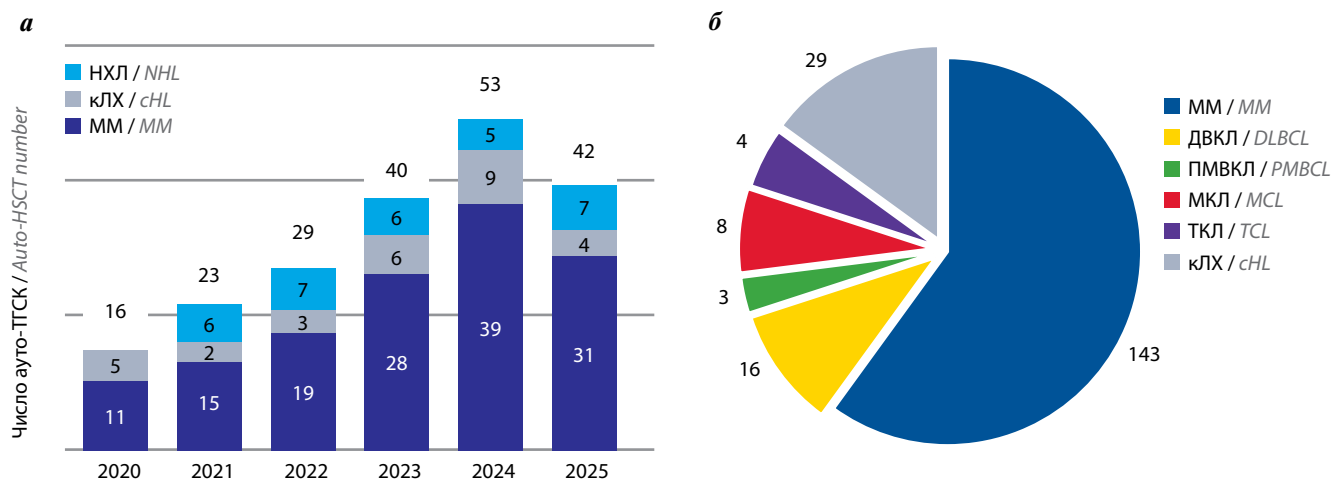


Рис. 1. Число (а) и нозологическая структура (б) аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), проведенных пациентам с опухолями системы крови в МНИОИ им. П.А. Герцена. НХЛ – неходжкинские лимфомы; кЛХ – классическая лимфома Ходжкина; ММ – множественная миелома; ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПМБКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; ТКЛ – Т-клеточные лимфомы

Fig. 1. Number (a) and nosologic structure (b) of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) performed in patients with blood cancer at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. NHL – non-Hodgkin's lymphoma; cHL – classical Hodgkin's lymphoma; MM – multiple myeloma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma; MCL – mantle cell lymphoma; TCL – T-cell lymphomas

Таблица 3. Характеристика этапов реализации высокодозной химиотерапии (ВДХТ)/аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и сроки восстановления гемопоэза (n = 187)

Table 3. Characteristics of high-dose therapy/autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and the timing of hematopoiesis recovery (n = 187)

Показатель Parameter	НХЛ (n = 31) NHL (n = 31)	кЛХ (n = 29) cHL (n = 29)	ММ (n = 127) MM (n = 127)
Схема кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%):			
CEAM	29 (93,6)	21 (72,5)	—
BeEAM	1 (3,2)	5 (17,2)	—
TBB	1 (3,2)	—	—
BEAM	—	2 (6,9)	—
CEAC	—	1 (3,4)	—
HD-MEL	—	—	127 (100)
Число выполненных процедур ВДХТ/ауто-ТГСК: Number of HDCT/auto-HSCT procedures performed:			
1	—	—	127
2 (тандемная)* 2 (tandem)*	31	29	16
Медиана времени восстановления показателей крови (диапазон)**, дней: Median time to recovery of blood parameters (range)**, days:			
приживление нейтрофилов neutrophil engraftment	15 (9–23)	14 (9–20)	13 (12–16)
приживление тромбоцитов platelet engraftment	11 (8–23)	9 (8–19)	12 (11–15)
Медиана продолжительности периода агранулоцитоза (диапазон), дней Median agranulocytosis duration (range), days	12 (7–21)	10 (6–18)	9 (8–13)

*Применительно только к случаям ММ; **случаи 2-й ауто-ТГСК исключены из анализа.

Примечание. НХЛ – неходжкинские лимфомы; кЛХ – классическая лимфома Ходжкина; ММ – множественная миелома; CEAM – ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; BeEAM – бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; TBB – тиотепа, кармустин, бусульфид; BEAM – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; CEAC – ломустин, этопозид, цитарабин, циклофосфамид; HD-MEL – высокие дозы мелфалана.

*Applies to MM cases only; **2nd auto-HSCT cases were excluded from the analysis.

Note. NHL – non-Hodgkin's lymphoma; cHL – classical Hodgkin's lymphoma; MM – multiple myeloma; CEAM – lomustine, etoposide, cytarabine, melphalan; BeEAM – bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan; TBB – thiotepa, carmustine, busulfan; BEAM – carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; CEAC – lomustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide; HD-MEL – high-dose melphalan.

восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов между терапевтическими группами также статистически значимо не различалась. Медиана продолжительности госпитализации у всех пациентов составила 21 (19–43) день.

Результаты анализа клинической эффективности ауто-ТГСК представлены в табл. 4.

На момент проведения анализа во всей группе были живы без признаков прогрессирования 116 (62,0 %) из 187 пациентов. Рецидивы основного заболевания диагностированы у 22 (11,8 %) пациентов, умерли в результате любых причин 10 (5,3 %) пациентов.

В группе НХЛ на 100-й день после ауто-ТГСК все пациенты сохраняли достигнутый при высокодозной терапии ответ: ПО – 96,8 %; ЧО – 3,2 %. При медиане времени наблюдения 22,7 мес показатель 2-летней ВБП составил $81,6 \pm 7,5$ %; 2-летней ОВ – $85,6 \pm 7,8$ %.

В когорте кЛХ после ауто-ТГСК все пациенты с ПО ($n = 27$ (93,1 %)) сохранили достигнутый ответ. У 2 (6,9 %) пациентов с формально полученным ЧО после ауто-ТГСК отмечено прогрессирование заболевания, они были переведены на терапию ниволумабом. В посттрансплантационном периоде 8 (27,6 %) больных получали поддерживающую терапию брентуксимабом

Таблица 4. Эффективность реализации высокодозной химиотерапии (ВДХТ)/аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ($n = 187$)

Table 4. Efficacy of high-dose chemotherapy (HDCT)/autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) ($n = 187$)

Показатель Parameter	НХЛ ($n = 31$) NHL ($n = 31$)	кЛХ ($n = 29$) cHL ($n = 29$)	ММ ($n = 127$) MM ($n = 127$)
Непосредственный ответ как результат ВДХТ/ауто-ТГСК, n (%): Response as a result of HDCT/auto-HSCT, n (%):			
сПО*	—	—	6 (4,7)
sCR*	—	—	—
ПО	30 (96,8)	27 (93,1)	72 (56,7)
CR	—	—	—
ОхЧО*	—	—	38 (29,9)
VGPR*	—	—	—
ЧО	1 (3,2)	2 (6,9 %)	11 (8,7)
PR	—	—	—
Медиана времени наблюдения (Q_{25} ; Q_{75}), мес Median follow-up (Q_{25} ; Q_{75}), months	22,7 (8,9; 40,0)	25,9 (17,1; 52,3)	20,6 (11,1; 36,2)
Статус пациента при текущем сроке наблюдения, n (%): Patient status at the current observation period, n (%):			
жив без признаков прогрессирования alive with no signs of progression	25 (80,6)	27 (93,1)	109 (85,9)
рецидив/прогрессирование relapse/progression	2 (6,5)	2 (6,9)	12 (9,4)
умер от любых причин died of any cause	4 (12,9)	0	6 (4,7)
Показатели выживаемости, %: Survival rates, %:			
2-летняя выживаемость без прогрессирования 2-year progression-free survival	$81,6 \pm 7,5$	$92,0 \pm 5,4$	$91,6 \pm 3,1$
2-летняя общая выживаемость 2-year overall survival	$85,6 \pm 7,8$	$100 \pm 0,0$	$96,3 \pm 2,1$
Поддерживающая терапия в посттрансплантационном периоде, n (%): Post-transplant maintenance therapy, n (%):			
брентуксимаб ведотин brentuximab vedotin	—	8 (27,6)	—
ингибиторы контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab)	—	13 (44,8)	—
брентуксимаб ведотин + ингибиторы контрольных точек brentuximab vedotin + checkpoint inhibitors	—	1 (3,4)	—
бортезомиб bortezomib	—	—	4 (3,1)
леналидомид lenalidomide	—	—	96 (75,6)

*Применительно только к случаям ММ; **случаи второй ауто-ТГСК исключены из анализа.

Примечание. НХЛ – неходжкинские лимфомы; кЛХ – классическая лимфома Ходжкина; ММ – множественная миелома; сПО – строгий полный ответ; ПО – полный ответ; ОхЧО – очень хороший частичный ответ; ЧО – частичный ответ.

*Applies to MM cases only; **2nd auto-HSCT cases were excluded from the analysis.

Note. NHL – non-Hodgkin's lymphoma; cHL – classical Hodgkin's lymphoma; MM – multiple myeloma; sCR – stringent complete response; CR – complete response; VGPR – very good partial response; PR – partial response.

ведотином (BV), 13 (44,8 %) — ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб или пембролизумаб), 1 (3,4 %) — комбинацией BV и ниволумаба. При медиане времени наблюдения 25,9 мес показатель 2-летней ВБП составил $92,0 \pm 5,4$ %, 2-летней ОВ — 100 ± 0 %.

В группе пациентов с ММ после ауто-ТГСК отмечено значимое углубление ответа. Частота ПО/сПО выросла с 9,5 до 61,4 % ($p = 0,003$); ОхЧО или более глубокого ответа — с 78,0 до 91,3 % ($p = 0,034$). Поддерживающую терапию после ауто-ТГСК получали 100 (78,7 %) больных, преимущественно леналидомидом — 96 (75,6 %). При медиане времени наблюдения 20,6 мес показатель 2-летней ВБП составил $91,6 \pm 3,1$ %, 2-летней ОВ — $96,3 \pm 2,1$ %.

Обсуждение

Представлен собственный опыт проведения ауто-ТГСК коллективом гематологов МНИОИ им. П.А. Герцена в период 2020—2025 гг. Получены результаты, сопоставимые с данными ряда российских и международных регистров. За исследуемый период в клинике выполнено 203 ауто-ТГСК. Подавляющее большинство трансплантаций выполнено пациентам с ММ (67,9 %), что отражает общемировую тенденцию. Согласно данным отчета Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга за 2023 г., плазмоклеточные опухоли были ведущим показанием для ауто-ТГСК, составляя 58 % всех ТКМ/ТГСК [7]. Число выполняемых трансплантаций в нашем институте за последние 6 лет выросло более чем в 3 раза, что укладывается в общероссийскую динамику увеличения числа ТКМ/ТГСК на 46,3 % за аналогичный период [8]. Тем не менее важно еще раз подчеркнуть, что реальные потребности в проведении ТКМ/ТГСК в России в 2—3 раза превышают текущие показатели [9].

Эффективность мобилизации и сбора ГСК в нашем исследовании была достаточно высокой. Медиана количества собранных $CD34^+$ -клеток составила $7,6\text{--}9,4 \times 10^6/\text{кг}$ в зависимости от нозологической группы. Это позволяет ориентироваться на проведение 2—3 ауто-ТГСК и соответствует целевым требованиям, принятым в ведущих трансплантационных центрах [11]. Наиболее высокий выход $CD34^+$ -клеток в нашем исследовании наблюдался у пациентов с кЛХ (медиана $9,4 \times 10^6/\text{кг}$), что, вероятно, связано с более молодым возрастом пациентов, отсутствием в большинстве случаев опухолевого поражения костного мозга и меньшим повреждающим действием проведенной терапии на костномозговое микроокружение. Применение плериксафора потребовалось лишь в 2 (1 %) случаях, что свидетельствует об эффективности текущих режимов химиомобилизации (этопозид или цитарабин + Г-КСФ). Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Так, коллеги из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова провели сравнительное исследование результатов мобилизации периферических ауто-

логичных ГСК у 87 пациентов с гематологическими опухолями группы прогнозируемого неудовлетворительного сбора [12]. Медиана количества заготовленных $CD34^+$ -клеток составила $8,1 \times 10^6/\text{кг}$ в группе цитарабин + Г-КСФ в сравнении с $2,8 \times 10^6/\text{кг}$ в группе плериксафор + Г-КСФ ($p < 0,0001$). Авторы сделали вывод в пользу мобилизации аутологичных ГСК у больных кЛХ и НХЛ с помощью комбинации цитарабина и Г-КСФ.

Пациентам с НХЛ и кЛХ в подавляющем большинстве случаев мы проводили режим кондиционирования СЕАМ (83,3 %). Модификация классической схемы ВЕАМ с заменой кармустина (BiCNU) с внутривенным введением на пероральный ломустин (CCNU) была в свое время продиктована рядом организационных и экономических проблем [13]. По времени восстановления кроветворения и частоты мукозитов эта схема не отличается от исходной ВЕАМ. В качестве режима кондиционирования при ММ нами использован мелфалан в дозе $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ (HD-MEL), что является текущим стандартом [14]. Пациентам с нарушением функции почек дозу мелфалана редуцировали до $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по миеломе [15]. Результаты исследования французской группы SFGM-TC показали, что у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации $<30 \text{ мл}/\text{мин}$ применение мелфалана в дозе $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ ассоциировалось с увеличением ВБП по сравнению с дозой $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ [16]. Отсутствие летальности, связанной с трансплантацией, в нашем центре за весь 6-летний период наблюдения подтверждает безопасность и воспроизводимость используемых протоколов.

Результаты ауто-ТГСК у пациентов с НХЛ в нашем исследовании соответствуют данным литературы. Показатель 2-летней ВБП составил 81,6 %, ОВ — 85,6 %, что доказывает высокую эффективность ауто-ТГСК, особенно у пациентов с химиочувствительным рецидивом заболевания. Ввиду ограниченного числа пациентов представлялось затруднительным проводить анализ результатов в зависимости от морфологического варианта НХЛ. Больше всего в нашем исследовании было пациентов с ДВКЛ — 16 (51,6 %) и мантийноклеточной лимфомой — 8 (25,8 %). При 1-й ремиссии ауто-ТГСК реализована 10 (32,3 %) пациентам, при 2-й — 21 (67,7 %). Трансплантация выполнена при полной ремиссии 30 (96,8 %) пациентам.

В ранних исследованиях высокодозная консолидация с ауто-ТГСК в большинстве случаев демонстрировала преимущество у пациентов с агрессивными В-клеточными опухолями. Так, в исследовании SWOG 9704 ($n = 370$; фаза III) пациенты группы промежуточного и высокого риска по международному прогностическому индексу после 5 циклов R-CHOP (ридуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон) или CHOP (циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон) были

рандомизированы на высокодозную консолидацию с ауто-ТГСК или на еще 1 цикл R-СНОР или СНОР [17]. Показатели 2-летней ВБП были лучше в трансплантационной группе (69 % против 55 %; $p = 0,005$), однако ОВ не различалась (74 % против 71 %; $p = 0,3$). Очевидный недостаток этого исследования заключался в том, что не все пациенты получали ритуксимаб. Применительно к ДВКЛ нельзя исключать, что роль ауто-ТГСК может различаться при разных биологических вариантах болезни. Частично ответ на этот вопрос дают результаты ретроспективного исследования, выполненного в Университете Йонсей (Южная Корея), целью которого было оценить влияние ауто-ТГСК у пациентов с разными молекулярными подтипами ДВКЛ [18]. Из 219 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ 81 получил ауто-ТГСК, а 138, соответственно, не получили. Среди всех пациентов трансплантационная группа выиграла как по ВБП ($p = 0,007$), так и по ОВ ($p = 0,038$). В группе ауто-ТГСК не было значимых различий по выживаемости в зависимости от молекулярного подтипа ДВКЛ. В то же время, если ауто-ТГСК не проводили, то в случае non-GCB-подтипа ДВКЛ наблюдались существенно более низкие показатели ОВ и ВБП, чем у пациентов, получивших трансплантацию. Авторы сделали вывод в пользу ауто-ТГСК у пациентов с неблагоприятным прогнозом с non-GCB-подтипом ДВКЛ.

Согласно данным Университетского госпиталя Мюнстера (Германия), наибольшее преимущество от реализации ауто-ТГСК в 1-й линии по сравнению с рецидивом получают пациенты с мантийноклеточной лимфомой и первичной лимфомой центральной нервной системы [19]. Во всей группе больных В-клеточными НХЛ ($n = 247$), включая ДВКЛ, показатель 3-летней ВБП составил 63 %, ОВ — 68 %. Авторы пришли к выводу, что в эру новых таргетных препаратов ауто-ТГСК остается эффективной и актуальной терапией впервые диагностированной ДВКЛ высокого риска и рецидивов ДВКЛ, при этом прогностическое значение имеют глубина ремиссии, возраст на момент трансплантации и количество трансфузированных CD34⁺-клеток.

Результаты ауто-ТГСК при периферических Т-клеточных лимфомах, которые традиционно имеют худший прогноз, остаются неудовлетворительными: 5-летняя ВБП не превышает 30–44 % [20, 21].

В случае КЛХ показатель 2-летней ВБП в нашем исследовании составил 92,0 %, ОВ — 100 %. При медиане времени наблюдения 25,9 мес в ремиссии без прогрессирования остаются 93,1 % пациентов. По своим характеристикам 19 (65,5 %) пациентов были первично рефрактерными или с ранними рецидивами, возникшими в первые 12 мес, а 10 (34,5 %) — с поздними рецидивами. По всей видимости, применение таргетной поддерживающей терапии (BV, ингибиторы контрольных точек) у 75,8 % пациентов в посттрансплантационном периоде вносит существенный вклад

в снижение риска раннего прогрессирования и соответствует современной концепции ведения пациентов с рецидивами и рефрактерной КЛХ.

Долгосрочная выживаемость пациентов с первично рефрактерной КЛХ, определяемой как прогрессирование, отсутствие ответа на индукционную терапию или прогрессирование в течение 90 дней после ее завершения при химиотерапии 2-й линии, не превышает 20 % [22]. Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК для таких пациентов считается методом выбора [23]. Знаковыми в отношении пациентов с первично рефрактерной КЛХ являются результаты исследования французской кооперативной группы по лимфомам у взрослых H89 [24]. Из 533 пациентов с ППВ–IV стадиями болезни выбраны 157 с первичной рефрактерностью ($n = 67$), частичным ответом ($n = 22$) и рецидивами ($n = 68$). Ауто-ТГСК проведена 101 (71 %) пациенту. При медиане времени наблюдения 50 мес показатели 5-летней ОВ у указанных категорий пациентов составили 30, 72 и 76 % соответственно. В условиях многофакторного анализа с низкой ОВ ассоциировались наличие В-симптомов в точке прогрессирования заболевания, salvage-терапия без ауто-ТГСК и химиорезистентность перед проведением высокодозной химиотерапии. Убедительные данные об эффективности ауто-ТГСК при рецидивах КЛХ приведены в исследовании Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина, в котором рандомизированы 144 пациента с рецидивами КЛХ на терапию Деха-ВЕАМ (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) и высокодозную ВЕАМ с ауто-ТГСК [25]. При медиане времени наблюдения 39 мес 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, оказалась выше в группе с трансплантацией (55 % против 34 %; $p = 0,019$). Различий в ОВ не отмечено.

В когорте пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших высокодозную терапию мелфаланом и ауто-ТГСК в нашем центре, показатель 2-летней ВБП составил 91,6 %, ОВ — 96,3 %. В результате трансплантации частота ПО/сПО выросла с 9,4 до 61,4 % ($p = 0,003$). Результаты оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) предварительные и будут представлены в следующих публикациях. Феномен углубления ответа в результате ауто-ТГСК хорошо известен и описан в литературе. Проведение высокодозной химиотерапии позволяет преодолеть химиорезистентность и достичь более глубокой эрадикации опухолевого клона [26].

Полученные нами данные сопоставимы с работами других авторов. Так, в японском проспективном наблюдательном исследовании (2016–2021; $n = 1284$) 3-летняя ОВ пациентов, получивших ауто-ТГСК, достигла 90,3 % против 61,4 % у пациентов, не получивших данного вида лечения [27]. Согласно данным южнокорейского регистра пациентов ММ (2010–2018; $n = 8367$), медиана ОВ в когорте больных, получивших трансплантацию, составила 7,04 года против 2,54 года

в группе без трансплантации [28]. В статье российских исследователей для пациентов с ММ после ауто-ТГСК (2006–2018; $n = 205$) приводится показатель 5-летней ОВ 73 % [29]. В недавней публикации коллег из Казахстана (2010–2021; $n = 261$) 5-летняя ОВ в популяции пациентов с ММ, получивших трансплантацию, составила 63,6 % против 46,2 %, если ауто-ТГСК не проводилась [30].

Стандартная 1-я линия терапии ММ предполагает реализацию 3- или 4-компонентных схем индукции на основе иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов протеасом и в последнее время анти-CD38-моноклональных антител с последующей высокодозной консолидацией, ауто-ТГСК и поддерживающей терапией [31]. Исторически результаты 1-й ауто-ТКМ у пациента с ММ представили в 1983 г. T.J. McElwain и R.L. Powles из Института исследования рака и Больницы Ройал Марсен в Лондоне (Великобритания) [32]. В 1987 г. В. Barlogie и соавт. из Университета Арканзаса (США) сообщили об использовании мелфалана в дозе 140 мг/м² и облучения всего тела (1,5 Гр) с последующей ауто-ТКМ [33]. Позднее они разработали интенсивную программу лечения, включающую tandemную ауто-ТГСК, которая получила название тотальной терапии [34]. На несколько десятилетий схема MEL200 и ауто-ТГСК стали абсолютным стандартом терапии пациентов моложе 65 лет с впервые диагностированной ММ. Попытки преодолеть значимость и отказаться от ауто-ТГСК с помощью комбинаций современных препаратов в серии больших рандомизированных исследований потерпели неудачу [35, 36]. Роль tandemной ауто-ТГСК окончательно не определена. В современных исследованиях по результатам реализации tandemной ауто-ТГСК в сравнении с 1 трансплантацией не отмечено преимуществ у пациентов ММ групп как стандартного, так и высокого риска [37, 38]. По мнению ряда экспертов, рутинная tandemная ауто-ТГСК нецелесообразна [39].

Представленные в нашей работе данные имеют ряд ограничений, характерных для всех ретроспективных наблюдательных исследований. Основной недостаток — относительно короткий период наблюдения, не позволяющий оценить отдаленные результаты, такие как 5- или 10-летняя выживаемость, частота поздних рецидивов и 2-х первичных опухолей. Риск развития 2-х злокачественных новообразований у пациентов с гематологическими опухолями отражает последствие успехов современной терапии. Увеличение продолжительности жизни, обеспечиваемое высокодозной терапией, разными вариантами ТКМ/ТГСК, иммуномодулирующими препаратами и новыми методами иммунотерапии, такими как CAR-T и биспецифические антитела, привело к пролонгированию периода, в котором могут развиваться злокачественные новообразования, связанные с терапией [40]. Применение мелфалана и других алкилирующих агентов,

входящих в схемы предтрансплантационного кондиционирования, ассоциируется с риском развития миелоидных опухолей, таких как миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз, характеризующихся цитогенетическими аномалиями высокого риска и плохим ответом на лечение [41]. Так, согласно выборке шведского регистра, включившего более 26 тыс. пациентов с ММ, относительный риск возникновения миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, ассоциированного с применением HD-MEL, составляет 2,8 (95 % доверительный интервал 1,7–5,2) в сравнении с контрольной группой больных, не получивших ауто-ТГСК, а медиана времени до развития неблагоприятного события составила 3,8 года [42]. Кроме того, в наш анализ не включались пациенты с неудачами мобилизации ГСК, что могло привести к завышению показателей частоты ответа и выживаемости за счет селекции более благоприятной когорты больных. Также ввиду ретроспективного дизайна нам не всегда были доступны данные для стратификации больных по современным прогностическим системам (пересмотренная международная система стадирования, цитогенетический риск), что не позволило провести более глубокий анализ. Так, по данным Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, в реальной клинической практике более чем у 30 % больных отсутствует информация о стадии по международной системе стадирования, а пересмотренная международная система стадирования используется менее чем у 5 % пациентов [29]. Повсеместное внедрение цитогенетического тестирования и рутинной оценки МОБ должно стать приоритетной задачей для улучшения стратификации риска и совершенствования подходов к персонализированной терапии.

Заключение

Результаты одноцентрового наблюдательного исследования, отражающие клиническую практику МНИОИ им. П.А. Герцена по реализации ауто-ТГСК, демонстрируют эффективность, сопоставимую с данными, опубликованными в России и других странах. Представляются целесообразными дальнейшее развитие программ высокодозной химиотерапии и увеличение доступности ТКМ/ТГСК в нашей стране. Перспективными направлениями являются оптимизация подходов к мобилизации ГСК, внедрение рутинного мониторинга МОБ, новых схем индукционной терапии на основе анти-CD38-моноклональных антител и поддерживающей терапии с учетом индивидуальных факторов риска и оценки МОБ. Последовательное развитие экспериментальной и производственной базы НМИЦ радиологии создает условия для проведения полного цикла производства собственных биомедицинских клеточных продуктов. Внедрение CAR-T-клеточной терапии позволит значительно расширить возможности лечения пациентов с химиорезистентными формами гемобластозов и солидных опухолей,

открывая доступ к персонализированной клеточной иммунотерапии. Интеграция инновационных методов клеточной терапии с отработанными протоколами

высокодозной химиотерапии, ауто-ТГСК и методами мониторинга МОБ рассматривается как ближайшая перспектива развития онкогематологии.

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

1. Bair S.M., Brandstadter J.D., Ayers E.C., Stadtmauer E.A. Hematopoietic stem cell transplantation for blood cancers in the era of precision medicine and immunotherapy. *Cancer* 2020;126(9):1837–55. DOI: 10.1002/cncr.32659
2. Lévesque J.P., Hendy J., Takamatsu Y. et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest* 2003;111(2):187–96. DOI: 10.1172/JCI15994
3. Alvarez P., Carrillo E., Vélez C. et al. Regulatory systems in bone marrow for hematopoietic stem/progenitor cells mobilization and homing. *Biomed Res Int* 2013;2013:312656. DOI: 10.1155/2013/312656
4. Angelopoulou M.K., Tsirkinidis P., Boutsikas G. et al. New insights in the mobilization of hematopoietic stem cells in lymphoma and multiple myeloma patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:835138. DOI: 10.1155/2014/835138
5. Santucci M.A., Lemoli R.M., Tura S. Peripheral blood mobilization of hematopoietic stem cells: cytokine-mediated regulation of adhesive interactions within the hematopoietic microenvironment. *Acta Haematol* 1997;97(1–2):90–6. DOI: 10.1159/000203664
6. Civin C.I., Strauss L.C., Fackler M.J. et al. Positive stem cell selection — basic science. *Prog Clin Biol Res* 1990;333:387–401.
7. Passweg J.R., Baldomero H., Atlija M. et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant* 2025;60(4):519–28. DOI: 10.1038/s41409-025-02524-2
8. CAR-T в рукаве: что мешает клеточной терапии стать общедоступной в России. *GxP news*. 2025. Доступно по: <https://gxpnews.net/2025/07/car%E2%80%91v-rukave-cto-meshaet-kletochnoj-terapii-stat-obshhedostupnoj-v-rossii/> (Дата обращения: 24.02.2026)
CAR-T in the sleeve: what's preventing cell therapy from becoming widely available in Russia. *GxP news*. 2025. Available at: <https://gxpnews.net/2025/07/car%E2%80%91v-rukave-cto-meshaet-kletochnoj-terapii-stat-obshhedostupnoj-v-rossii/> (Accessed: 24.02.2026) (In Russ.)
9. Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н. Доступность трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток взрослому населению Российской Федерации. Клеточная терапия и трансплантология 2025;14(S2):370–1. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-14-suppl2-1-464
Maloletkina E.S., Lazareva O.V., Parovichnikova E.N. Availability of bone marrow/hematopoietic stem cell transplantation to the adult population of the Russian Federation. *Kletochnaya terapiya i transplantologiya = Cellular Therapy and Transplantation* 2025;14(S2):370–1. (In Russ.). DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-14-suppl2-1-464
10. Von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147(8):573–7. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010
11. Афанасьев Б.В., Моисеев И.С., Волков Н.Г. и др. Достижения и проблемы доказательной медицины при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: анализ результатов одно-центровых и многоцентровых исследований. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2020;13(3):260–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-260-272
Afanasyev B.V., Moiseev I.S., Volkov N.G. et al. Achievements and challenges of evidence-based medicine in hematopoietic stem cell transplantation: an analysis of single-center and multicenter trials. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2020;13(3):260–72 (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-260-272
12. Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Эффективность и токсичность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток цитарабином + Г-КСФ, циклофосфамидом + Г-КСФ и плериксафором + Г-КСФ у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями из группы высокого риска неудовлетворительного сбора. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2025;18(1):86–91. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91
Elkhova S.S., Filatova L.V., Zyuzgin I.S. et al. Efficacy and toxicity of cytarabine + G-CSF, cyclophosphamide + G-CSF, and plerixafor + G-CSF mobilization of autologous hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients with predicted poor collection. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2025;18(1):86–91. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91
13. Ramzi M., Mohamadian M., Vojdani R. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. *Exp Clin Transplant* 2012;10(2):163–7. DOI: 10.6002/ect.2011.0092
14. Dohadwala T.K., Ghazal J., Nadar S. et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: is it still the gold standard? *Oncology (Williston Park)* 2026;40(1):34–42. DOI: 10.46883/2026.25921059
15. Dimopoulos M.A., Merlini G., Bridoux F. et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023;24(7):e293–311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1
16. Augeul-Meunier K., Chretien M.L., Stoppa A.M. et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):749–55. DOI: 10.1038/s41409-018-0122-8
17. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077
18. Kim Y.R., Kim S.J., Cheong J.W. et al. The different roles of molecular classification according to upfront autologous stem cell transplantation in advanced-stage diffuse large B cell lymphoma patients with elevated serum lactate dehydrogenase. *Ann Hematol* 2016;95(9):1491–501. DOI: 10.1007/s00277-016-2729-4
19. Wullenkord R., Berning P., Niemann A.L. et al. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol* 2021;100(11):2733–44. DOI: 10.1007/s00277-021-04650-5
20. Cairoli A., Ketterer N., Barelli S., Duchosal M.A. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplant in T-cell lymphoma: a single center experience. *Leuk Lymphoma* 2014;55(8):1827–31. DOI: 10.3109/10428194.2013.852666

21. D'Amore F., Relander T., Lauritzsen G.F. et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3093–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2719
22. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C. et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992;10(2):210–8. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.2.210
23. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(12):2367–78. DOI: 10.1002/ajh.27470
24. Fermé C., Mounier N., Diviné M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):467–75. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.467
25. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9
26. Ключагина Ю.И., Зейналова П.А., Громова Е.Г., Валиев Т.Т. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Опыт одного центра. *Онкогематология* 2024;19(3):112–21. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121
Kliuchagina Yu.I., Zeynalova P.A., Gromova E.G., Valiev T.T. Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):112–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121
27. Shibayama H., Itagaki M., Handa H. et al. Primary analysis of a prospective cohort study of Japanese patients with plasma cell neoplasms in the novel drug era (2016–2021). *Int J Hematol* 2024;119(6):707–21. DOI: 10.1007/s12185-024-03754-8
28. Yoon J., Jung J., Park B. et al. Treatment patterns and clinical outcomes for multiple myeloma in Korean patients: a database study. *BMC Cancer* 2025;25(1):369. DOI: 10.1186/s12885-025-13615-0
29. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра. *Современная онкология* 2020;22(2):126–32. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200179
Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O., Dubinina J.N. et al. High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in the real world setting. Single-center experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):126–32. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200179
30. Kemaykin V., Burkitbayev Z., Karabekov A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in Kazakhstan: ten-year single-center experience. *J Int Med Res* 2026;54(1):3000605251411783. DOI: 10.1177/03000605251411783
31. Семочкин С.В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2025;18(2):105–20. DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120
Semochkin S.V. Functional cure as a new concept of therapy for multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2025;18(2):105–20. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120
32. McElwain T.J., Powles R.L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983;2(8354):822–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)90739-0
33. Barlogie B., Alexanian R., Dicke K.A. et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987;70(3):869–72.
34. Al Hadidi S., Ababneh O.E., Schinke C.D. et al. Long-term follow-up of patients with multiple myeloma treated on earlier total therapy protocols: a secondary analysis of 3 clinical trials. *JAMA Oncol* 2025;11(8):910–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.1394
35. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
36. Richardson P.G., Jacobus S.J., Weller E.A. et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med* 2022;387(2):132–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2204925
37. Stadtmauer E.A., Pasquini M.C., Blackwell B. et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(7):589–97. DOI: 10.1200/JCO.18.00685
38. Pasquini M.C., Wallace P.K., Logan B. et al. Minimal residual disease status in multiple myeloma 1 year after autologous hematopoietic cell transplantation and lenalidomide maintenance are associated with long-term overall survival. *J Clin Oncol* 2024;42(23):2757–68. DOI: 10.1200/JCO.23.00934
39. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(9):1802–24. DOI: 10.1002/ajh.27422
40. Germans S.K., Zhang B., Weinberg O. Secondary neoplasms following treatment for multiple myeloma. *Semin Diagn Pathol* 2026;43(1):150976. DOI: 10.1016/j.semdp.2025.150976
41. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32. DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
42. Jonsdottir G., Björkholm M., Turesson I. et al. Cumulative exposure to melphalan chemotherapy and subsequent risk of developing acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2021;107(2):275–82. DOI: 10.1111/ejh.13650

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

С.В. Семочкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

А.М. Червонцева: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;

М.А. Вернюк, В.В. Лунин, А.А. Тарасенкова, М.И. Ахмедов, И.В. Черкашина, Л.С. Хайруллина, Е.Р. Немцова, Ю.Б. Венедиктова: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;

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

А.Д. Каприн: окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

All authors confirm their authorship according to the ICMJE international criteria.

S.V. Semochkin: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.M. Chervontseva: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;

M.A. Vernyuk, V.V. Lunin, A.A. Tarasenkova, M.I. Akhmedov, I.V. Cherkashina, L.S. Khayrullina, E.R. Nemtsova, Yu.V. Venediktova: data collection and processing, final article approval;

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

A.D. Kaprin: final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

А.А. Тарасенкова / A.A. Tarasenkova: <https://orcid.org/0009-0001-9001-0696>

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

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

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

Е.Р. Немцова / E.R. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-3579-1733>

Ю.Б. Венедиктова / Yu.B. Venediktova: <https://orcid.org/0000-0003-0909-4202>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России и принципами Хельсинкской декларации.

В исследовании использованы анонимизированные данные электронных и физических медицинских карт.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the National Medical Research Center of Radiology, Russian Ministry of Health and the principles of the Declaration of Helsinki.

The study used anonymized data from medical records.

Предварительные результаты эскалационной стратегии антибактериальной терапии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в раннем посттрансплантационном периоде. Ретроспективное исследование одного центра

С.Б. Мухаммадиев¹, С.С. Асильов¹, К.А. Олимжонов¹, Г.З. Махмадалиева¹, А.А. Каюмов¹,
Э.Д. Исаков¹, М.Ю. Дроков²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Арнасай, 16/1А;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Сардор Бахтиерович Мухаммадиев bmsardor@gmail.com

Введение. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин ранней трансплантационной летальности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), особенно в период фебрильной нейтропении. Несмотря на совершенствование трансплантационных технологий и сопроводительной терапии, оптимальная стратегия эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов остается предметом дискуссии, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Цель исследования – оценить частоту и спектр инфекционных осложнений, их влияние на раннюю летальность после алло-ТГСК, а также проанализировать эффективность и безопасность эскалационной стратегии эмпирической антибактериальной терапии в условиях 1 трансплантационного центра с ограниченными возможностями.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 45 взрослых пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2023 по 2025 г. (острый миелоидный лейкоз – у 21, острый лимфобластный лейкоз – у 15, апластическая анемия – у 8, миелодиспластический синдром – у 1). Всем пациентам выполнена трансплантация с использованием режима кондиционирования FluMel140. Анализировали частоту фебрильной нейтропении, инфекций кровотока, сепсиса и септического шока, потребности в переводе в отделение реанимации и ранней летальности (≤ 30 дней после алло-ТГСК). Всем пациентам назначали эмпирическую антибактериальную терапию в рамках эскалационной стратегии. Микробиологическую идентификацию возбудителей проводили с использованием систем VITEK 2 COMPACT и VITEK MS PRIME.

Результаты. Фебрильная нейтропения зарегистрирована у 100 % пациентов. Ее рецидив отмечен у 44 % больных, что потребовало эскалации антибактериальной терапии до карбапенемов. Микробиологически подтвержденные инфекции кровотока выявлены у 13 % пациентов. Сепсис с последующим развитием септического шока развился у 22 % пациентов и ассоциировался со 100 % летальностью в данной подгруппе. Основными возбудителями инфекций, приведших к летальному исходу, являлись грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. У всех пациентов с инфекционной летальностью выявлена поздняя колонизация *Klebsiella pneumoniae*.

Заключение. Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной ранней летальности после алло-ТГСК. Эскалационная стратегия эмпирической антибактериальной терапии – воспроизводимый и клинически обоснованный подход у большинства реципиентов алло-ТГСК. Однако у пациентов с отягощенным инфекционным анамнезом и колонизацией потенциально резистентной флорой данный подход может быть недостаточно эффективным. Полученные результаты подчеркивают необходимость индивидуализации стартовой антибактериальной терапии, расширения микробиологического мониторинга и оптимизации режимов кондиционирования, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекционное осложнение, фебрильная нейтропения, сепсис, эскалационная антибактериальная терапия, летальность

Для цитирования: Мухаммадиев С.Б., Асильов С.С., Олимжонов К.А. и др. Предварительные результаты эскалационной стратегии антибактериальной терапии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в раннем посттрансплантационном периоде. Ретроспективное исследование одного центра. Онкогематология 2026;21(2):105–115.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-105-115>

Preliminary results of antibacterial therapy escalation strategy in the early posttransplant period in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective study from a single center

S.B. Mukhammadiev¹, S.S. Asilov¹, K.A. Olimzhonov¹, G.Z. Makhamadalieva¹, A.A. Kayumov¹, E.D. Iskhakov¹, M.Yu. Drokov²

¹Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 16/1A Arnasay St., Tashkent, Republic of Uzbekistan;

²National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Sardor Bakhtierovich Mukhammadiev bmsardor@gmail.com

Background. Infectious complications remain a leading cause of early transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), particularly during the period of febrile neutropenia. Despite advances in transplantation techniques and supportive care, the optimal strategy for empirical antibacterial therapy in this high-risk population remains controversial, especially in resource-limited settings.

Aim. To evaluate the incidence and spectrum of infectious complications, their impact on early mortality after allo-HSCT, and to assess the effectiveness and safety of an escalation-based empirical antibacterial therapy strategy in a single transplantation center with limited resources.

Materials and methods. A single-center retrospective study included 45 adult patients who underwent allo-HSCT between 2023 and 2025 (acute myeloid leukemia – 21, acute lymphoblastic leukemia – 15, aplastic anemia – 8, myelodysplastic syndrome – 1). All patients received a uniform conditioning regimen based on fludarabine and melphalan (FluMel140). The incidence of febrile neutropenia, bloodstream infections, sepsis and septic shock, intensive care unit admission, and early mortality (≤ 30 days post-transplant) were analyzed. All patients received empirical antibacterial therapy following an escalation strategy. Microbiological identification was performed using VITEK 2 COMPACT and VITEK MS PRIME systems.

Results. Febrile neutropenia occurred in 100 % of patients. Recurrent febrile neutropenia was observed in 44 % of cases, requiring escalation of antibacterial therapy to carbapenems. Microbiologically documented bloodstream infections were identified in 13 % of patients. Sepsis with subsequent septic shock developed in 22 % of patients and was associated with 100 % mortality in this subgroup. Gram-negative pathogens predominated among fatal infections, with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* being the most frequently identified organisms. Late colonization with *Klebsiella pneumoniae* was observed in all patients who died from infectious complications.

Conclusion. Infectious complications remain the principal cause of early mortality after allo-HSCT. An escalation-based empirical antibacterial therapy strategy represents a feasible and reproducible approach in the majority of allo-HSCT recipients. However, in patients with a high infectious risk profile and colonization with multidrug-resistant organisms, this strategy may be insufficient. The obtained results highlight the need for individualized empirical therapy, enhanced microbiological monitoring, and optimization of conditioning regimens, particularly in resource-limited transplant centers.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, infectious complication, febrile neutropenia, sepsis, escalation antibacterial therapy, mortality

For citation: Mukhammadiev S.B., Asilov S.S., Olimzhonov K.A. et al. Preliminary results of antibacterial therapy escalation strategy in the early posttransplant period in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective study from a single center. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(2):105–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-105-115>

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — стандартный метод лечения злокачественных и незлокачественных новообразований системы крови [1]. Несмотря на постоянное совершенствование методов трансплантации и сопроводительной терапии, инфекционные осложнения остаются одной из основных причин неудач в лечении и, как следствие, смертности, особенно в критически важный ранний посттрансплантационный период на фоне фебрильной нейтропении (ФН) [2, 3].

В исследованиях Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society

for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), основанных на данных регистра (1980–2015), ранняя трансплантационная летальность после алло-ТГСК в первые 30 дней составляла 6,13 % в период 1980–2001 гг. и статистически значимо снизилась до 4,14 % в 2002–2015 гг. ($p < 0,0001$) [4].

Основными факторами риска развития инфекционных осложнений остаются число линий терапии до трансплантации костного мозга, инфекционный анамнез пациентов (сепсис/септический шок, частота переводов в отделение реанимации), а также колонизация пациентов микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью перед выполнением алло-ТГСК [5–8]. Инфекционная летальность в раннем

посттрансплантационном периоде определяется с начала режима кондиционирования (0-й день) до приживления нейтрофильного ростка (количество нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ без заместительной терапии, уровень лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$) [8, 9]. Для реципиентов алло-ТГСК рассматриваются 2 алгоритма назначения эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ): эскалационная и деэскалационная [10].

Эскалационная стратегия — начало терапии с антибиотика или комбинации препаратов максимально узкого спектра действия, эффективных против наиболее вероятного возбудителя. При отсутствии клинического эффекта в течение 48–72 ч проводится эскалация — переход на препараты более широкого спектра или более мощные комбинации. Цель данного подхода — минимизация селекции антибиотикорезистентности и снижение токсичности за счет ограниченного воздействия на микробиоту.

Деэскалационная стратегия — инициация терапии с антибиотиков максимально широкого спектра действия, часто в комбинации, чтобы перекрыть всех потенциальных возбудителей, включая полирезистентные микроорганизмы. После получения данных микробиологического исследования (через 48–72 ч) терапия сужается (деэскалируется): отменяются ненужные препараты или происходит переход на антибиотик более узкого спектра, направлен на выявленного возбудителя. Цель данного подхода — обеспечение максимальной ранней эффективности лечения и снижение риска неблагоприятного исхода у пациентов в тяжелом состоянии, профилактика неадекватной стартовой терапии.

Проблема усугубляется в странах с ограниченными ресурсами, где доступ к современным методам диагностики и новейшим противомикробным препаратам может быть затруднен [3]. В таких условиях выбор оптимальной ЭАБТ приобретает принципиальное значение.

Цель исследования — оценка частоты и спектра инфекционных осложнений, их влияние на раннюю летальность после алло-ТГСК, а также анализ эффективности и безопасности эскалационной стратегии ЭАБТ в условиях 1 трансплантационного центра с ограниченными возможностями.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включены 45 пациентов (острый миелоидный лейкоз — у 21, острый лимфобластный лейкоз — у 15, апластическая анемия — у 8, миелодиспластический синдром — у 1), перенесшие алло-ТГСК в период с 2023 по 2025 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие полностью совместимого родственного или гаплоидентичного донора. Исследование основано на рекомендациях EBMT от 2025 г. [11].

Все 45 пациентов, которым проведена алло-ТГСК, получили единый протокол режима кондиционирования FluMel140 — флударабин $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ с –7-го по –2-й день; мелфалан $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ с –3-го по –2-й день. Данное решение принято в связи с логистическими вопросами: отсутствием внутривенной формы бусульфана на момент начала первых трансплантаций, а также в целях создания единой универсальной трансплантационной платформы для пациентов с острыми лейкозами [9]. Пациентам с диагнозом «апластическая анемия» на этапе алло-ТГСК в режиме кондиционирования для более глубокой лимфодеплеции добавлен кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин в дозе $4,5 \text{ мг}/\text{кг}$ с –3-го по –1-й день [10, 11]. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» включала посттрансплантационный циклофосфан в дозе $25 \text{ мг}/\text{кг}$ в 3–4-й день после трансплантации (данная дозировка принята в целях уменьшения периода цитопении и снижения рисков инфекционных осложнений в период агранулоцитоза); ингибитор кальциневрина циклоспорин А в дозе $3 \text{ мг}/\text{кг}$ с 5-го по 100-й день после трансплантации, а также микофенолата мофетил $30 \text{ мг}/\text{кг}$ суммарно не более $2000 \text{ мг}/\text{сут}$ при родственной полностью совместимой трансплантации и $45 \text{ мг}/\text{кг}$ при гаплоидентичной трансплантации с 5-го по 90-й день [12, 13]. С учетом редукции дозы посттрансплантационного циклофосфана до $25 \text{ мг}/\text{кг}$ прием микофенолата мофетил продлен до 90-го дня после алло-ТГСК в рамках клинического исследования [14].

Проведен анализ частоты развития ФН и глубокой нейтропении (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ либо $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым снижением до $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48–72 ч). Это состояние представляет собой клинически неотложную ситуацию из-за высокого риска тяжелых инфекций и бактериальной септицемии у гематологических пациентов после химиотерапии или трансплантации [15–17]. Анализировали частоту инфекции кровотока (ИК) (документированная микробиологически позитивная культура крови у пациента с системными проявлениями инфекции, часто служит предвестником тяжелых осложнений, включая сепсис у больных с нейтропенией) и случаев сепсиса (жизнеугрожающее органное нарушение, вызванное дисрегулированной реакцией организма на инфекцию) [18–20]. Для клинической диагностики учитывали повышение суммы баллов по шкале оценки органной недостаточности ≥ 2 , что отражает нарушения функции органов и ассоциируется с повышенной смертностью [21, 22]. Кроме того, изучили частоту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и развития летального исхода в течение 30 дней после алло-ТГСК, не связанного с рецидивом основного заболевания, а обусловленного осложнениями, непосредственно ассоциированными с трансплантацией [23, 24]. Забор крови для культурального исследования производили из центрального венозного катетера и периферической

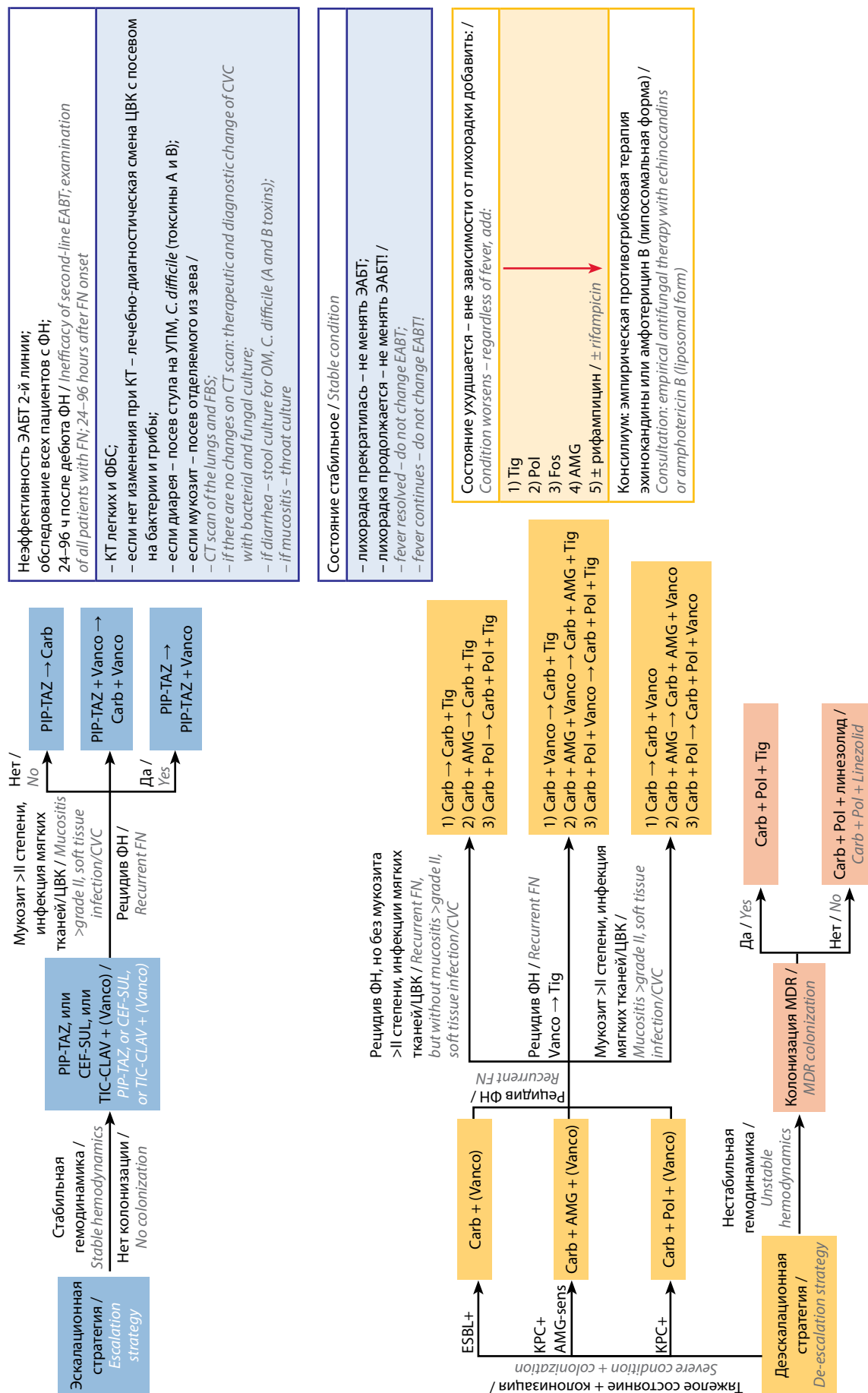


Рис. 1. Стандартные операционные процедуры. *PiP-TAZ* — пиперацillin + тазобактам; *CEf-SUL* — цефоперазон + сульбактам; *TiC-CLAV* — тикарциллин + клавулановая кислота; *Vanco* — ванкомицин; *Carb* — карбапенемы; *CBK* — центральный венозный катетер; *FN* — фебрильная нейтропения; *MDR* — мультирезистентные микроорганизмы; *EABT* — эмпирическая антибактериальная терапия; *KT* — компьютерная томография; *ФБС* — фибробронхоскопия; *УПМ* — условно-патогенная микрофлора; *Tig* — тигециклин; *Pol* — полимиксин; *Fos* — фосфомycin; *AMG* — амикацин

Fig. 1. Standard operating procedures. *PiP-TAZ* — piperacillin + tazobactam; *CEf-SUL* — ceftoperazone + sulbactam; *TiC-CLAV* — ticarcillin + clavulanic acid; *Vanco* — vancomycin; *Carb* — carbapenems; *CBK* — central venous catheter; *FN* — febrile neutropenia; *MDR* — multidrug-resistant organisms; *EABT* — empirical antibacterial therapy; *CT* — computed tomography; *FBS* — fiberoptic bronchoscopy; *OM* — opportunistic microflora; *Tig* — tigecycline; *Pol* — polymyxin; *Fos* — fosfomycin; *AMG* — amikacin

вены при каждом эпизоде лихорадки. Предварительную идентификацию микроорганизмов (грамположительные/грамотрицательные) проводили в течение 24–48 ч с использованием системы VITEK 2 COMPACT. Окончательную идентификацию выполняли на масс-спектрометрическом анализаторе VITEK MS PRIME (BioMérieux, Франция).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения RStudio. Для описания количественных данных применяли стандартные методы статистической обработки. Всем пациентам на фоне ФН выполняли эскалационную ЭАБТ с учетом локальных стандартов операционных процедур (рис. 1).

Результаты

В исследование включены 45 пациентов, получившие алло-ТГСК. На момент проведения анализа 28 (62 %) пациентов были живы, 17 (38 %) умерли. Причины летальных исходов: рецидив основного заболевания — у 5 (30 %) пациентов, инфекционные осложнения — у 10 (59 %), иные причины — у 2 (11 %), включая острую печеночную токсичность и анафилактический шок. ФН зарегистрирована у всех 45 (100 %) пациентов в раннем посттрансплантационном периоде, что потребовало назначения ЭАБТ в соответствии с эскалационной стратегией и локальными стандартами операционных процедур. Медиана времени до дебюта ФН после алло-ТГСК составила 4 (–4...12) дня. Медиана количества нейтрофилов на момент дебюта ФН — $0,34 (0–2,88) \times 10^9/\text{л}$. Медиана продолжительности ЭАБТ составила 15 (10–19) дней. Рецидив ФН зарегистрирован у 20 (44 %) пациентов, что потребо-

вало эскалации антибактериальной терапии с защищенных цефалоспоринов/β-лактамазных ингибиторов на карбапенемы.

Инфекции кровотока, подтвержденные микробиологически, выявлены у 6 (13 %) пациентов. В дебюте ФН на фоне эскалационной терапии идентифицированы следующие возбудители: *Klebsiella pneumoniae* — 3 случая, *Pseudomonas aeruginosa* — 2 случая, *Escherichia coli* — 1 случай. У 6 (60 %) из 10 пациентов, умерших от инфекционных осложнений, в анамнезе имелась ранее верифицированная ИК (4 — *K. pneumoniae*, 2 — *P. aeruginosa*). На момент сбора данных, проведения анализа и написания статьи в бактериологической лаборатории не проводили исследование чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам по техническим причинам. Микробиологический спектр возбудителей при поступлении пациента и на момент дебюта ФН представлен в табл. 1.

Структура микробной колонизации у пациентов после алло-ТГСК при дебюте ФН и поступлении представляет собой сложную и многогранную картину. Агрегированные данные посевов мочи, кала и зева позволяют проследить динамику микробной колонизации и выявить ключевые тенденции. В случае обнаружения нескольких микроорганизмов в одном образце пациента их учитывали в каждой соответствующей категории, что позволяет получить более полное представление о микробном ландшафте.

Enterobacterales, включающие *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. и *Citrobacter* spp., доминировали на обоих этапах, составляя более 64 % общей выборки. Это свидетельствует о высоком риске ранних грамотрицательных

Таблица 1. Колонизация пациентов при поступлении и дебюте фебрильной нейтропении, %

Table 1. Colonization of patients on admission and at onset of febrile neutropenia, %

Тип пробы Sample type	Категория микроорганизмов Category of microorganisms	При поступлении Upon admission	В дебюте фебрильной нейтропении At the onset of febrile neutropenia
Моча Urine	Нет роста* No growth*	32,0	23,8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,0	33,3
	<i>Escherichia coli</i>	16,0	14,3
	<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Escherichia coli</i>	8,0	9,5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	8,0	9,5
	<i>Serratia</i> spp. (включая <i>fonticola</i>) <i>Serratia</i> spp. (including <i>fonticola</i>)	4,0	4,8
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Candida</i>	4,0	—
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Candida</i>	—	4,8
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4,0	—
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (вариант обозначения) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (alternative designation)	4,0	—

Окончание табл. 1

End of table 1

Тип пробы Sample type	Категория микроорганизмов Category of microorganisms	При поступлении Upon admission	В дебюте фебрильной нейтропении At the onset of febrile neutropenia
Кал Feces	Нет роста* No growth*	25,0	28,6
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	25,0	—
	<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Serratia marcescens</i>	—	19,0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,3	14,3
	<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Serratia</i> spp.	8,3	9,5
	<i>Proteus mirabilis</i>	8,3	4,8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (вариант обозначения) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (alternative designation)	8,3	4,8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,2 + 4,2	4,8
	<i>Escherichia coli</i>	—	4,8
	<i>Enterobacter</i> spp.	—	4,8
	<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	—	4,8
	<i>Citrobacter freundii</i>	4,2	—
	<i>Serratia</i> spp.	4,2	—
Зев Throat	Нет роста* No growth*	20,8	28,6
	<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Candida</i>	20,8	—
	<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Candida</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	14,3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5	14,3
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12,5	4,8
	<i>Staphylococcus aureus</i> (вариант обозначения) <i>Staphylococcus aureus</i> (alternative designation)	12,5	9,5
	<i>Serratia</i> spp. (включая <i>H-Serratia</i>) <i>Serratia</i> spp. (including <i>H-Serratia</i>)	4,2	9,5 + 4,8
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Candida</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,2	4,8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida</i>	4,2	—
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,2	4,8
	<i>Candida</i>	4,2	—
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Serratia</i> spp.	—	4,8
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	—	4,8

*Отсутствие роста микроорганизмов при стандартном культуральном исследовании соответствующего биоматериала на момент скрининга; не исключает клинически значимой инфекции.

*No growth of microorganisms during the standard culture study of the relevant biomaterial at the time of screening; does not exclude clinically significant infection.

инфекций, что требует особого внимания при выборе терапевтических стратегий. Вместе с тем частота колонизации *Pseudomonas aeruginosa* 13,3 % оставалась стабильной, что клинически значимо при выборе стартовой эмпирической терапии.

Грамположительная флора, представленная долей около 25 %, отражает влияние центральных венозных катетеров и госпитальной среды. Это подчеркивает необходимость строгого контроля за стерильностью и соблюдения протоколов ухода за пациентами. Выявление *Candida* spp. у 13–16 % пациентов подчеркивает риск грибковых суперинфекций на фоне эскалации антибактериальной терапии, что требует внимательного мониторинга и своевременной коррекции терапевтических схем.

Отсутствие роста микрофлоры примерно у 30 % пациентов соответствует данным EBMT и не исключает клинически значимой инфекции. В свете изложенного важно продолжать исследования и разрабатывать более чувствительные методы диагностики для своевременного выявления и лечения инфекций у пациентов после трансплантации.

Возможность рутинного скрининга на колонизацию ESBL-, KPC-, NDM-, OXA-48, VRE-продуцирующими микроорганизмами на момент публикации отсутствует.

Сепсис с последующим развитием септического шока развился у всех 10 (22 %) пациентов, умерших от инфекционных осложнений. Медиана времени развития сепсиса/септического шока с момента алло-ТГСК составила 10 (1–13) дней.

Четыре (40 %) пациента с летальным исходом ранее находились в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу сепсиса или септического шока.

Результаты анализа этиологии инфекционных осложнений у пациентов, умерших от сепсиса, показали, что верифицированные возбудители выявлялись исключительно в данной подгруппе. Наиболее частыми патогенами были *Klebsiella pneumoniae* – 60 % (6/10), *Pseudomonas aeruginosa* – 20 % (2/10), *Escherichia coli* – 10 % (1/10).

У всех 10 пациентов с летальным исходом выявлена поздняя колонизация *Klebsiella pneumoniae*.

Грамположительные бактериемии и грибковые ИК (*Candida* spp.) в исследуемой когорте не регистрировались.

Стартовая и эскалационная антибактериальная терапия

В качестве ЭАБТ 1-й линии 30 (67 %) пациентов получали комбинацию цефоперазон/сульбактам в дозе 2 г 2 раза в сутки; 15 (33 %) пациентов – пиперацillin/тазобактам в дозе 4,5 г 4 раза в сутки.

В связи с рецидивом ФН у 20 (44 %) пациентов выполнена эскалация терапии с назначением карбапенемов (меропенем 3 г/сут).

В подгруппе с летальным исходом ($n = 10$) 7 пациентов получали в качестве стартовой терапии защищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам); 3 – карбапенем (меропенем).

В рамках эскалационной стратегии все 10 пациентов впоследствии получали карбапенемы.

При рецидиве ФН у 8 пациентов добавлен линезолид (600 мг 2 раза в сутки), у 2 пациентов на фоне мукозита II степени применяли ванкомицин (1 г 2 раза в сутки). У 3 из 8 пациентов линезолид в дальнейшем был заменен на ванкомицин. Аминогликозиды (амикацин 1 г/сут) применяли у 2 пациентов.

Большинство пациентов (8/10) получали полимиксин (колистин) в дозе 2 млн МЕ 2 раза в сутки. Комбинацию цефтазидим/авибактам + азтреонам применяли у 3 пациентов, фосфомицин – у 1 пациента в соответствии с микробиологической чувствительностью.

В раннем посттрансплантационном периоде применение эскалационной стратегии ЭАБТ играло ключевую роль в определении последовательности выбора антибактериальных препаратов. Эта стратегия основывалась на клинической динамике, тяжести состояния пациента и развитии рецидивов ФН. Вместе с тем такой подход позволял гибко реагировать на изменения в состоянии пациента, обеспечивая своевременное и адекватное лечение.

Характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов ($n = 45$)

Table 2. Patient characteristics ($n = 45$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	28 (19–60)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	14 (31,1) 31 (68,9)
Показания к алло-ТГСК, n (%): Indications for allo-HSCT, n (%): стандарт standard терапия спасения salvage therapy	39 (75,8) 6 (24,2)
Режим кондиционирования пониженной интенсивности, n (%) Reduced-intensity conditioning, n (%)	45 (100)
Медиана времени наблюдения (диапазон), дней Median follow-up (range), days	196 (7–800)

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Определен спектр возбудителей, вызвавших летальный исход (рис. 2).

Обсуждение

Проанализированы инфекционные осложнения и ранняя посттрансплантационная летальность у пациентов после алло-ТГСК с акцентом на ФН, ИК, сепсис и септический шок.

Фебрильная нейтропения зарегистрирована у 100 % пациентов исследуемой когорты, что соответствует данным крупных трансплантационных центров, где частота ФН в первые 30 дней после алло-ТГСК достигала 80–100 % в зависимости от режима кондиционирования и источника трансплантата [25–27]. Согласно рекомендациям ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia, Европейская конференция по инфекциям при лейкемии) и ASH (American Society of Hematology, Американское общество гематологов), развитие ФН в раннем посттрансплантационном периоде является клинически неотложной ситуацией и требует немедленного начала ЭАБТ широкого спектра [28].

Рецидив ФН отмечен у 44 % пациентов, что сопоставимо с данными европейских наблюдательных исследований, в которых повторные эпизоды ФН регистрировались у 30–50 % реципиентов алло-ТГСК и ассоциированы с пролонгированной нейтропенией и выраженным мукозитом [29]. Эти данные подтверждают клиническую обоснованность эскалационной стратегии антибактериальной терапии при отсутствии ответа на препараты 1-й линии.

Частота микробиологически верифицированных ИК в настоящем исследовании составила 13 %, что находится в нижнем диапазоне значений, представлен-

ных в литературе для раннего посттрансплантационного периода (15–30 %) [30–32]. Вместе с тем все случаи ИК зарегистрированы у пациентов с летальным исходом от инфекционных осложнений, что подчеркивает их неблагоприятное прогностическое значение, ранее продемонстрированное в многоцентровых исследованиях [30, 31]. Особого внимания заслуживает тот факт, что этиологическая структура ИК в подгруппе летальных исходов представлена исключительно грамотрицательными микроорганизмами, преимущественно *Klebsiella pneumoniae* (60 %), что соответствует современным европейским данным о смещении этиологического спектра в сторону *Enterobacterales* с множественной лекарственной устойчивостью [33–35].

Сепсис с последующим развитием септического шока наблюдался у всех пациентов, умерших от инфекционных осложнений (22 % всей исследуемой когорты). Этот показатель сопоставим с данными регистров EBMT и публикациями в Bone Marrow Transplantation, согласно которым частота сепсиса в первые 30 дней после алло-ТГСК варьирует от 15 до 25 %, а летальность при септическом шоке превышает 50 % [36–38]. Вместе с тем примечательно, что в группе пациентов, у которых развился сепсис или септический шок, летальность составила 100 %. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что эскалационная стратегия у данной группы пациентов может быть нецелесообразной, хотя в международных публикациях указано обратное [39].

Использование единого протокола с содержанием мелфалана в режиме кондиционирования может увеличивать частоту мукозитов [40]. Мукозит обусловлен повреждением слизистых оболочек и считается значимым фактором риска транслокации в кровотоки у пациентов с носительством бактерий с множественной лекарственной устойчивостью в кале, что повышает уровень смертности. На наш взгляд, главной проблемой в когорте наших пациентов была неудача и неэффективность ЭАБТ, связанная с плохой изученностью локальной микрофлоры [41].

Медиана времени развития сепсиса (10-й день после алло-ТГСК) соответствует периоду максимального инфекционного риска и совпадает с периодом глубокой аплазии и максимального повреждения слизистых барьеров вследствие кондиционирующей терапии [36, 37].

Несмотря на отсутствие возможности рутинного скрининга колонизации мультирезистентными микроорганизмами (ESBL, KPC, NDM, OXA-48, VRE), у всех пациентов с летальным исходом выявлена поздняя колонизация *Klebsiella pneumoniae*. Результаты данных наблюдений согласуются с результатами европейских исследований, показывающих, что колонизация карбапенемрезистентными *Enterobacterales* является независимым фактором риска развития ИК и неблагоприятного исхода после алло-ТГСК [42, 43].

Отсутствие раннего микробиологического мониторинга колонизации мультирезистентными микроорганизмами, как подчеркивается в рекомендациях



Рис. 2. Спектр возбудителей инфекционных осложнений, приведших к летальному исходу (n = 10)

Fig. 2. Spectrum of pathogens causing fatal infectious complications (n = 10)

ЕСП, существенно ограничивает возможности ранней таргетированной антибактериальной терапии и может способствовать задержке адекватной эскалации лечения [42].

Выбор эскалационной стратегии ЭАБТ в настоящем исследовании соответствует современным рекомендациям ЕСП и АШ, предполагающим старт с β -лактамов антибиотиков широкого спектра (защищенные цефалоспорины или пиперациллин/тазобактам) с последующим переходом на карбапенемы при клинической неэффективности или рецидиве ФН [43, 44].

Необходимость комбинированной антибактериальной терапии, включая карбапенемы, линезолид, ванкомицин, полимиксины и цефтазидим/авибактам, преимущественно у пациентов с летальным исходом, отражает тяжесть инфекционного процесса и соответствует концепции salvage therapy, описанной в публикациях Blood и Bone Marrow Transplantation [13, 14].

Единичный случай клинически предполагаемой *Pneumocystis jirovecii* пневмонии с положительным ответом на терапию триметопримом/сульфаметоксазолом соответствует данным литературы, согласно которым эта инфекция, несмотря на профилактику, может развиваться в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов с выраженной иммуносупрессией [18, 19].

Основными ограничениями исследования являются ретроспективный дизайн, относительно небольшая выборка и отсутствие расширенного микробиологического мониторинга колонизации мультирезистентными

микроорганизмами. Тем не менее полученные данные отражают реальные условия клинической практики и подтверждают ключевую роль инфекционных осложнений в структуре ранней посттрансплантационной смертности.

Заключение

Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной летальности в раннем периоде после алло-ТГСК. Эскалационная стратегия ЭАБТ показала эффективность и воспроизводимость для реципиентов алло-ТГСК, что подтверждается результатами многочисленных исследований. Однако такая стратегия может быть неоправданной для пациентов с отягощенным инфекционным анамнезом, так как наблюдаются высокая частота эпизодов инфекционных осложнений и инфекционная летальность в раннем периоде. В свете изложенного ключевыми направлениями для улучшения результативности антимикробной терапии являются режимы кондиционирования на основе мелфалана, которые, к сожалению, демонстрируют слишком высокий уровень трансплантационной летальности в раннем периоде, особенно в условиях проблем с инфекционным контролем, колонизации резистентными штаммами и отсутствия доступа к новым поколениям антибактериальных препаратов, таких как цефалоспорины нового поколения. Не менее значимым фактором является повышение квалификации медицинского персонала, что позволяет более точно и своевременно реагировать на возникающие инфекционные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Greco R., Ruggeri A., McLornan D.P. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplant 2025;60(11):1499–525. DOI: 10.1038/s41409-025-02701-3
- Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10):1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
- Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis 2010;50(8):1091–100. DOI: 10.1086/651263
- Balletto E., Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Mediterr J Hematol Infect Dis 2015;7(1):e2015045. DOI: 10.4084/MJHID.2015.045
- Ахмедов М.И., Клысова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
- Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
- Stohs E.J., Abbas A., Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. Transpl Infect Dis 2024;26(2):e14236. DOI: 10.1111/tid.14236
- Scheich S., Lindner S., Koenig R. et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Cancer 2018;124(2):286–96. DOI: 10.1002/cncr.31045
- Trajkovska I., Georgievski B., Cevreska L. et al. Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell – case report. Open Access Maced J Med Sci 2017;5(3):340–3. DOI: 10.3889/oamjms.2017.038
- Hutt D. Engraftment, graft failure, and rejection. In: The European Blood and Marrow Transplantation textbook for nurses. Eds.: M. Kenyon, A. Babic. Springer, Cham; 2018.
- Kongtim P., Portuguese A., Kim S. et al. Superior long-term outcomes with fludarabine and melphalan reduced intensity regimen in older AML/MDS patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: an analysis of CIBMTR data. Blood 2025;146(Suppl 1):109. DOI: 10.1182/blood-2025-109
- Bacigalupo A. Antithymocyte globulin and transplants for aplastic anemia. Haematologica 2017;102(7):1137–8. DOI: 10.3324/haematol.2017.171538
- Zhang S., Ji Q., Hu S. Comparison of rabbit ATLG and ATG in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children

- with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 2024;144(Suppl 1): 3486. DOI: 10.1182/blood-2024-202413
13. Hyder M.A., Dimitrova D., Sabina R. et al. Intermediate-dose posttransplantation cyclophosphamide for myeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Blood Adv* 2025;9(10):2553–69. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014879
 14. Apolito V., Ceolin V., Spadea M. et al. Cyclosporine plus methotrexate *versus* cyclosporine alone for graft-*versus*-host disease prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling. *J Cancer Res Clin Oncol* 2025;151(2):91. DOI: 10.1007/s00432-025-06138-5
 15. Hamilton B.K., Liu Y., Hemmer M.T. et al. Inferior outcomes with cyclosporine and mycophenolate mofetil after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):1744–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.019
 16. El Assaad N., Azzi A., Haddad F. et al. Febrile neutropenia in the Middle East and North Africa Region: trends, management, and outcomes (2000–2024)—A systematic review. *IJID Reg* 2025;16:100682. DOI: 10.1016/j.ijregi.2025.100682
 17. Okamoto A., Kanda Y., Kimura S.I. et al. Predictive and risk factor analysis for bloodstream infection in high-risk hematological patients with febrile neutropenia: post-hoc analysis from a prospective, large-scale clinical study. *Int J Hematol* 2021;114(4):472–82. DOI: 10.1007/s12185-021-03183-x
 18. Özdemir S.K., Iltar U., Salim O. et al. Investigation of seasonal frequency and pathogens in febrile neutropenia. *Memo* 2019;12(2):119–22. DOI: 10.1007/s12254-018-0468-z
 19. Gustinetti G., Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016;7(3):280–297. DOI: 10.1080/21505594.2016.1156821
 20. Schonardie A.P., Beck E., Rigatto M.H. Prevalence of bloodstream infection pathogens in hemato-oncological patients and predictors of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections during febrile neutropenia. *Braz J Infect Dis* 2023;27(2):102758. DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102758
 21. Royo-Cebrecos C., Laporte-Amargós J., Peña M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections presenting with septic shock in neutropenic cancer patients: impact of empirical antibiotic therapy. *Microorganisms* 2024;12(4):705. DOI: 10.3390/microorganisms12040705
 22. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
 23. Kong S.G., Jeong S., Lee S. et al. Early transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia. *BMC Cancer* 2021;21(1):177. DOI: 10.1186/s12885-021-07897-3
 24. Styczynski J., Tridello G., Koster L. et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(1):126–36. DOI: 10.1038/s41409-019-0624-z
 25. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
 26. Patterson T.F., Thompson G.R. 3rd, Denning D.W. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1–60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
 27. Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
 28. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1443–53. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211
 29. Mikulska M., Del Bono V., Raiola A.M. et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(1): 47–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.024
 30. Poutsika D.D., Price L.L., Ucuzian A. et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(1):63–70. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705690
 31. Youssef A., Hafez H., Madney Y. et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. *Pediatr Transplant* 2020;24(1):e13610. DOI: 10.1111/petr.13610
 32. Girmenia C., Viscoli C., Piciocchi A. et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement. *Haematologica* 2015;100(9):e373–6. DOI: 10.3324/haematol.2015.125484
 33. Satlin M.J., Calfee D.P., Chen L. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):799–806. DOI: 10.3109/10428194.2012.723210
 34. Trecarichi E.M., Pagano L., Martino B. et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol* 2016;91(11):1076–81. DOI: 10.1002/ajh.24489
 35. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):131–3. DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00238-7
 36. López R., Pérez-Araos R., Baus F. et al. Outcomes of sepsis and septic shock in cancer patients: focus on lactate. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:603275. DOI: 10.3389/fmed.2021.603275
 37. Huang Q.S., Han T.X., Fu H.X. et al. Prognostic factors and outcomes in patients with septic shock after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2024;30(3):310.e1–11. DOI: 10.1016/j.jctc.2023.12.013
 38. Tatarelli P., Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future Microbiol* 2016;11:767–80. DOI: 10.2217/fmb-2015-0014
 39. Guo Y., Gao W., Yang H. et al. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 2016;45(5):454–9. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2016.06.001
 40. Sharma S.K., Handoo A., Choudhary D. et al. Severe gastrointestinal mucositis following high dose melphalan therapy for multiple myeloma. *World J Gastroenterol* 2013;19(5):784–5. DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.784
 41. Bono R., Sapienza G., Tringali S. et al. The antibiotic de-escalation strategy in patients with multidrug-resistant bacterial colonization after allogeneic stem cell transplantation. *Front Microbiol* 2025;15:1487617. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1487617
 42. Jaiswal S.R., Gupta S., Kumar R.S. et al. Gut colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* adversely impacts the outcome in patients with hematological malignancies: results of a prospective surveillance study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018025. DOI: 10.4084/MJHID.2018.025
 43. Trifilio S., Verma A., Mehta J. Antimicrobial prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: heterogeneity of current clinical practice. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(7):735–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704423
 44. Averbuch D., Vanbiervliet Y., Baccelli F. et al. Empirical and targeted antimicrobial therapy in patients with febrile neutropenia and hematological malignancy or after hematopoietic cell transplantation: recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis* 2025; S1473-3099(25)00619-X. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00619-X

Благодарность. Авторы выражают благодарность медицинскому персоналу отделения трансплантации и отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Минздрава Республики Узбекистан.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the medical staff of the transplantation department and the resuscitation and intensive care department of Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Вклад авторов

С.Б. Мухаммадиев: разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;

С.С. Асильов, К.А. Олимжонов, А.А. Каюмов, Э.Д. Исхаков, М.Ю. Дроков: сбор и обработка данных;

Г.З. Махамдалиева: сбор и обработка данных, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

S.B. Mukhammadiev: concept development, data collection and processing, article writing;

S.S. Asilov, K.A. Olimzhonov, A.A. Kayumov, E.D. Iskhakov, M.Yu. Drovov: data collection and processing;

G.Z. Makhamadalieva: data collection and processing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Мухаммадиев / S.B. Mukhammadiev: <https://orcid.org/0009-0001-6894-5014>

С.С. Асильов / S.S. Asilov: <https://orcid.org/0009-0006-5559-1655>

К.А. Олимжонов / K.A. Olimzhonov: <https://orcid.org/0009-0006-5559-1655>

Г.З. Махамдалиева / G.Z. Makhamadalieva: <https://orcid.org/0009-0008-9060-2553>

А.А. Каюмов / A.A. Kayumov: <https://orcid.org/0009-0001-8058-2738>

Э.Д. Исхаков / E.D. Iskhakov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

М.Ю. Дроков / M.Yu. Drovov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Минздрава Республики Узбекистан.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-125-132>



Модели организации и способы оплаты медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями и анемией за счет средств обязательного медицинского страхования

С.О. Шкитин^{1,2}, У.Л. Джулакян^{3,4}, А.В. Березников^{1,2}, М.Д. Ефимов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²ООО «АльфаСтрахование — ОМС»; Россия, 115280 Москва, пр-кт Лихачева, 15, пом. 2/6;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

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

Контакты: Сергей Олегович Шкитин ishkitin@gmail.com

Доступность лекарственной помощи напрямую определяется возможностью возмещения затрат на ее оказание, что влияет на назначаемость терапии анемии и прогноз для жизни онкологического больного. Цель работы – оценить возможности финансирования медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями и анемией за счет средств обязательного медицинского страхования.

Проведен обзор способов оплаты медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями и анемией за счет средств обязательного медицинского страхования согласно законодательству РФ. Определены модели организации медицинской помощи в зависимости от предполагаемой этиологии анемии. Для каждой модели обоснованы подходящие способы оплаты медицинской помощи.

Для пациентов, у которых анемия возникла после начала противоопухолевой терапии, подходят несколько вариантов оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования: 1) единственная клинико-статистическая группа с проведением противоопухолевой терапии [ds19.157–ds19.180; st19.182–st19.202], а также коэффициент сложности лечения пациента sl005 (наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии, требующей оказания медицинской помощи в период госпитализации) по поводу сопутствующего заболевания – анемии неуточненной (D64.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) (т. е. без установленной этиологии); 2) 1-я клинико-статистическая группа (1-й страховой случай) с проведением противоопухолевой терапии [ds19.157–ds19.180; st19.182–st19.202]; 2-я клинико-статистическая группа (2-й страховой случай) с лечением анемии уточненной этиологии (кроме D64.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) [ds05.001–ds05.002; st05.001–st05.002]. Разработан алгоритм принятия решений для обеспечения законного механизма применения коэффициента сложности лечения пациента, в рамках которого эритропоэзстимулирующие препараты при анемии неуточненной назначаются до установления диагноза «анемия при злокачественном новообразовании».

Соблюдение предложенного алгоритма принятия решений перед подачей на оплату страхового случая с коэффициентом сложности лечения пациента sl005 при анемии неуточненной открывает возможности страхового обеспечения эритропоэзстимулирующими препаратами в медицинской организации онкологического профиля, что повышает доступность лекарственной помощи в рамках обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: анемия неуточненная, анемия при злокачественных новообразованиях, обязательное медицинское страхование, эритропоэзстимулирующий препарат

Для цитирования: Шкитин С.О., Джулакян У.Л., Березников А.В., Ефимов М.Д. Модели организации и способы оплаты медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями и анемией за счет средств обязательного медицинского страхования. Онкогематология 2026;21(2):125–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-125-132>

Models of organization and methods of payment for medical care for patients with malignant neoplasms and anemia at the expense of compulsory medical insurance

S.O. Shkitin^{1,2}, H.L. Julhakyan^{3,4}, A.V. Bereznikov^{1,2}, M.D. Efimov^{1,2}

¹Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²AlfaStrakhovanie – OMS; Room 2/6, 15 Likhacheva Prospekt, Moscow 115280, Russia;

³Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

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

Contacts: Sergey Olegovich Shkitin ishkitin@gmail.com

The availability of medication is directly determined by the ability to reimburse its costs, which determines the appropriateness of anemia therapy and the prognosis for cancer patients. Aim of the work was to assess the potential for financing medical care for patients with malignant neoplasms and anemia using compulsory medical insurance.

A review of payment methods for medical care for patients with malignant neoplasms and anemia using compulsory medical insurance funds in accordance with Russian legislation was conducted. Models of medical care organization are identified depending on the suspected etiology of anemia. Suitable payment methods for each model are substantiated.

For patients who develop anemia after starting anticancer therapy, there are several options for paying for medical care using compulsory medical insurance: 1) a single clinical statistical group with antitumor therapy [ds19.157–ds19.180; st19.182–st19.202], as well as a patient treatment complexity coefficient s1005 for a concomitant disease – unspecified anemia (International Classification of Diseases, 10th revision code D64.9) (i.e. without an established etiology); 2) 1st clinical statistical group (1st insurance event) with antitumor therapy [ds19.157–ds19.180; st19.182–st19.202]; 2nd clinical statistical group (2nd insurance event) with treatment for anemia of specified etiology (except International Classification of Diseases, 10th revision code D64.9) [ds05.001–ds05.002; st05.001–st05.002]. A decision-making algorithm has been developed to ensure a legal mechanism for the use of treatment complexity coefficient, within the framework of which erythropoiesis-stimulating drugs for unspecified anemia are prescribed before the diagnosis of anemia in malignant neoplasm is established.

Compliance with the proposed decision-making algorithm before submitting an insurance claim for payment with treatment complexity coefficient s1005 for unspecified anemia opens up opportunities for insurance coverage of erythropoiesis-stimulating drugs in oncology medical organizations, which increases the availability of drug treatment for patients insured under compulsory medical insurance.

Keywords: anemia unspecified, anemia in malignant neoplasms, compulsory medical insurance, erythropoiesis-stimulating drug

For citation: Shkitin S.O., Julhakyan H.L., Bereznikov A.V., Efimov M.D. Models of organization and methods of payment for medical care for patients with malignant neoplasms and anemia at the expense of compulsory medical insurance. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2026;21(2):125–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-125-132>

Введение

Анемия у больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО)* может иметь разную этиологию и патогенез, что определяет различия в подходах к ее лечению. Тактика лечения анемии определяет способы оплаты медицинской помощи в зависимости от условий ее оказания и связи с основным заболеванием.

Перед организацией, предоставляющей медицинскую помощь онкологическим пациентам с анемией, стоит задача не только правильно провести дифференциальную диагностику, но и получить справедливое страховое обеспечение, соответствующее законодательству РФ в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС) [1].

Доступность лекарственной помощи напрямую определяется возможностью возмещения затрат на ее оказание, что определяет назначаемость методов диагностики и лечения анемии по медицинским показаниям, а также реализацию законных прав пациентов, застрахованных по ОМС, и прогноз для жизни.

Цель работы — оценить возможности финансирования медицинской помощи пациентам с ЗНО и анемией за счет средств ОМС.

Материалы и методы

Работа выполнена в формате нормативно-аналитического обзора с элементами методических рекомендаций. Систематизирована нормативная база, разработан алгоритм принятия решений, предложена классификация моделей организации медицинской помощи, отсутствующих в действующих нормативных документах.

Исследование не предполагало анализа обезличенных персональных данных пациентов, проведения клинических вмешательств или статистического сравнения групп. Основной объект исследования — нормативные механизмы финансового обеспечения медицинской помощи пациентам с ЗНО и анемией в системе ОМС.

Использованы метод нормативного обзора (закон об обязательном медицинском страховании, подзаконные акты и клинические рекомендации по вопросам оказания и оплаты медицинской помощи пациентам с ЗНО и анемией), аналитический метод (анализ и синтез), дедукция (при оценке возможностей оплаты медицинской помощи) и индукция (при оценке рисков выявления нарушений по итогам контроля).

*Здесь и далее под ЗНО подразумеваются солидные опухоли.

Обзор источников осуществляли по принципу обязательности установленных норм и требований (т.е. наличия нормативно-правового свойства) в отношении вопросов организации и оплаты медицинской помощи пациентам с ЗНО и анемией. Оценку степени значимости нормативно-правовых актов проводили путем их соотнесения со статьями федеральных законов об основах охраны здоровья граждан и об ОМС в РФ.

По итогам обзора определены модели организации медицинской помощи в зависимости от предполагаемой этиологии анемии: связанной с противоопухолевой терапией, оперативным вмешательством по поводу ЗНО и иными причинами (в случае наличия анемии до начала лечения ЗНО).

Для каждой модели установлены способы оплаты медицинской помощи в соответствии с программами государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и методическими рекомендациями Минздрава России.

Результаты и обсуждение

С клинико-правовой точки зрения целесообразно выделить 3 основных модели организации медицинской помощи у пациентов с ЗНО и анемией, которые определяют различия страхового обеспечения:

- диагноз анемии установлен пациенту до начала лечения онкологического заболевания (модель 1);
- анемия возникла у пациента после начала противоопухолевой терапии (модель 2);
- анемия возникла у пациента после проведения оперативного вмешательства (биопсия, резекция опухоли) с кровопотерей (постгеморрагическая анемия) (модель 3).

Отнесение пациента к какой-либо модели не исключает смешанную этиологию анемии и в любом случае требует дифференциальной диагностики, соответствующей положениям клинических рекомендаций.

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации, протоколы ведения пациентов с диагнозом «анемия неуточненная», однако в клинических рекомендациях Минздрава России по лечению анемии при ЗНО описана такая дифференциальная диагностика [2].

Несвоевременные дифференциальная диагностика анемии и лечение являются нарушением клинических рекомендаций и, как следствие, основанием для уменьшения оплаты медицинской помощи на 10–40 % по кодам дефектов 3.2.1 и 3.2.2** [3].

К тому же данные клинические рекомендации не содержат указаний о том, что лечение анемии может проводиться в отсроченном порядке по немедицин-

ским причинам, что справедливо, так как не отвечает законным интересам больного. При этом необходимость лечения анемии определяется не наличием способов оплаты медицинской помощи, а изменениями в анализе крови и установлением соответствующего диагноза.

Чаше всего анемия при ЗНО — ятрогенное осложнение. Лечить ее необходимо совместно с противоопухолевой терапией, так как отсрочка начала лечения анемии по немедицинским причинам прогностически неблагоприятна.

В частности, в рамках проведенного ранее ретроспективного когортного исследования по материалам «АльфаСтрахование — ОМС» показано, что применение эритропоэзстимулирующих препаратов одновременно с проведением противоопухолевой терапии обуславливает снижение частоты неблагоприятных исходов (прогрессирование имеющегося хронического и возникновение нового заболевания) на 5,5 и 4,8 % при 3 и 5 годах наблюдения соответственно; наибольшую роль в формировании неблагоприятного исхода играют не только стадия ЗНО и степень тяжести анемии, но и сопутствующая патология (наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек и сердца), что повышает значимость своевременного начала терапии анемии у коморбидных пациентов [4].

Назначение препаратов железа у пациентов с ЗНО целесообразно при наличии абсолютного дефицита железа [4]. Назначать препараты железа в дополнение к эритропоэзстимулирующей терапии целесообразно при анемии смешанной этиологии: в таком случае дефицит железа у пациента может быть сформирован еще до дебюта онкологического заболевания.

Ранжирование пациентов по моделям организации медицинской помощи целесообразно с точки зрения последующего соотнесения с наиболее подходящими способами оплаты. В интересах медицинских организаций получить максимально возможное финансовое обеспечение, которое на законных основаниях может предложить система ОМС. Поиск наиболее подходящих способов оплаты — задача организатора здравоохранения.

Методика определения надлежащего способа оплаты для каждой модели должна основываться на принципе, который следует из договорной природы правовых взаимоотношений медицинской организации с другими участниками ОМС — страховой медицинской организацией и фондами ОМС [5, 6]. Правомерен такой способ оплаты медицинской помощи, который не приведет к ее неоплате (уменьшению оплаты)

**Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи на основе клинических рекомендаций: не повлиявшее на состояние здоровья застрахованного лица [код дефекта 3.2.1] или приведшее к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания [код дефекта 3.2.2].

по итогам медико-экономического контроля и при последующих медико-экономической экспертизе и экспертизе качества медицинской помощи. Следовательно, если каждый из предлагаемых способов оплаты не подходит под дословные формулировки оснований для неоплаты медицинской помощи в системе ОМС, то страховая медицинская организация и фонды ОМС не будут иметь правовых оснований для применения финансовых санкций к медицинской организации [3].

Согласно базовой программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также методическим рекомендациям по способам ее оплаты по ОМС, можно выделить 3 основных способа финансового возмещения затрат медицинской организации с подачей на оплату клинко-статистических групп (КСГ) (табл. 1) [7, 8].

Более подробно необходимо остановиться на обосновании правомерности оплаты медицинской помощи по КСГ с проведением противоопухолевой терапии, а также коэффициентом сложности лечения пациента (КСЛП) s1005 по поводу сопутствующего заболевания — анемии неуточненной (т. е. без установленной этиологии) у пациентов по модели 2.

Коэффициент s1005 относится к категории «тяжелая сопутствующая патология» и применяется при наличии у пациента дополнительного диагноза из утвержденного перечня приложения 1 к методическим рекомендациям Федерального фонда ОМС и Минздрава России (2026) [8]. В перечень включены сахарный диабет 1-го и 2-го типов; болезни из перечня редких (орфанных) заболеваний (в том числе анемия неуточненная — код D64.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)); рассеянный склероз (G35); состояния после трансплантации органов/тканей (Z94. x); детский церебральный паралич (G80); вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунного дефицита стадии IVБ/IVВ; хронический лимфоцитарный лейкоз (C91.1) и иные нозологии, существенно увеличивающие ресурсоемкость лечения. Ключевое условие: медицинская помощь по данному сопутствующему диагнозу фактически оказывалась в период госпитализации и документально подтверждена (лабораторные данные, лист назначений, эпикриз).

Расчет стоимости законченного случая госпитализации с применением КСЛП осуществляется согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (письмо Минздрава России от 24.02.2026 № 31-2/И/2-3021 [8]) по следующей формуле:

$$CC_{КСГ} = БС \times КД \times КЗ_{КСГ} \times КС_{КСГ} \times КУС_{МО} + (БС \times КД * \times КСЛП),$$

где БС — базовая ставка, р.; КД — коэффициент дифференциации, рассчитанный в соответствии с постановлением Правительства РФ от 05.05.2012 № 462 [9]. Данный коэффициент используется в расчетах, в том числе если для территории субъекта РФ установлено несколько коэффициентов дифференциации, в частности для медицинских организаций, расположенных на территории закрытых административно-территориальных образований; $КЗ_{КСГ}$ — коэффициент относительной затроемкости КСГ (подгруппы в составе КСГ), к которой отнесен данный случай госпитализации; $КС_{КСГ}$ — коэффициент специфики КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (используется в расчетах, если указанный коэффициент определен в субъекте РФ для данной КСГ); $КУС_{МО}$ — коэффициент уровня медицинской организации, в которой пролечен пациент; КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента (при необходимости — сумма применяемых КСЛП); * — КД не применяется для КСЛП «проведение сопроводительной лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях у взрослых в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 1–3)» (равен единице).

На 2026 г. базовая ставка установлена в размере 34 133,51 р. для круглосуточного стационара и 18 545,39 р. для дневного стационара. При применении КСЛП s1005 со значением 0,6 дополнительная доплата к стоимости случая составляет ~20 480 р. в круглосуточном стационаре ($34\,133,51 \times 0,6$) и ~11 127 р. в дневном стационаре ($18\,545,39 \times 0,6$). Данная доплата компенсирует повышенные затраты медицинской организации на оказание помощи пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, включая анемию неуточненную (МКБ-10 D64.9), входящую в перечень редких (орфанных) заболеваний Минздрава России.

С одной стороны, применение КСГ с проведением противоопухолевой терапии обусловлено понесенными затратами медицинской организации на приобретение и введение лекарственных противоопухолевых препаратов.

С другой стороны, применение КСЛП s1005 «наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии, требующей оказания медицинской помощи в период госпитализации», исходя из его наименования и приложения к методическим рекомендациям Минздрава России, целесообразно при соблюдении следующих условий:

- у пациента имеется тяжелая сопутствующая патология из перечня, определенного указанным приложением, медицинская помощь в соответствии с которым оказывалась пациенту в период госпитализации, в том числе редкого (орфанного) заболевания «анемия неуточненная (код по МКБ-10 D64.9)»;
- медицинская организация понесла дополнительные затраты на оказание медицинской помощи в период госпитализации (например, связанные

Таблица 1. Способы финансового возмещения затрат медицинской организации за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС)
Table 1. Methods of financial reimbursement of medical organization expenses using compulsory medical insurance (OMS) funds

Модель организации медицинской помощи у пациентов с ЗНО и анемией Model of medical care organization for patients with MN and anemia	Подходящие способы оплаты медицинской помощи в системе ОМС Suitable methods of payment for medical care in the compulsory medical insurance system (OMS)
Модель 1: диагноз анемии установлен пациенту до начала лечения онкологического заболевания Model 1: the patient is diagnosed with anemia before the start of cancer treatment	Первая КСГ (1-й страховой случай) с проведением противоопухолевой терапии [ds19.157—ds19.180 ¹⁾ ; st19.182—st19.202 ²⁾] Вторая КСГ (2-й страховой случай) с лечением анемии [ds05.001—ds05.002 ³⁾ ; st05.001—st05.002 ³⁾] The 1 st CSG (1 st insurance event) with antitumor therapy [ds19.157—ds19.180 ¹⁾ ; st19.182—st19.202 ²⁾] The 2 nd CSG (2 nd insurance event) with anemia treatment [ds05.001—ds05.002 ³⁾ ; st05.001—st05.002 ³⁾]
Модель 2: анемия возникла у пациента после начала противоопухолевой терапии Model 2: anemia developed after initiation of antitumor therapy	Вариант 1: единственная КСГ с проведением противоопухолевой терапии [ds19.157—ds19.180; st19.182—st19.202], а также коэффициент сложности лечения пациента sl005 ⁴⁾ по поводу сопутствующего заболевания — анемии неуточненной (код МКБ-10 D64.9) (т. е. без установленной этиологии) в ходе обследования пациента и проведения основной терапии (срок не ограничен) Вариант 2: • 1-я КСГ (1-й страховой случай) с проведением противоопухолевой терапии [ds19.157—ds19.180; st19.182—st19.202]; • 2-я КСГ (2-й страховой случай) с лечением анемии уточненной этиологии (кроме D64.9 по МКБ-10) [ds05.001—ds05.002; st05.001—st05.002] Option 1: a single CSG with antitumor therapy [ds19.157—ds19.180; st19.182—st19.202], as well as a patient treatment complexity coefficient sl005 ⁴⁾ for a concomitant disease—unspecified anemia (ICD-10 code D64.9) (i.e., without an established etiology) during the period of patient examination and therapy (the period is not limited) Option 2: • 1 st CSG (1 st insurance event) with antitumor therapy [ds19.157—ds19.180; st19.182—st19.202]; • 2 nd CSG (2 nd insurance event) with treatment for anemia of specified etiology (except for D64.9 according to ICD-10) [ds05.001—ds05.002; st05.001—st05.002]
Модель 3: анемия возникла у пациента после проведения оперативного вмешательства с кровопотерей (постгеморрагическая анемия) Model 3: anemia developed after surgery with blood loss (posthemorrhagic anemia)	Единственная КСГ с проведением противоопухолевой терапии или послеоперационного лечения, а также проведение трансфузий компонентов крови, которые не имеют страхового обеспечения по ОМС в виде отдельной КСГ или медицинской услуги The single CSG with antitumor therapy or postoperative treatment, as well as the transfusions of blood components that are not covered by compulsory medical insurance in the form of a separate CSG or medical service

¹⁾Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровни 1–24).

²⁾Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровни 1–21).

³⁾Другие болезни крови и кроветворных органов (уровни 1–2).

⁴⁾Наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии, требующей оказания медицинской помощи в период госпитализации.

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование; КСГ — клинко-статистическая группа; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

¹⁾Drug therapy for malignant neoplasms (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (levels 1–24).

²⁾Drug therapy for malignant neoplasms (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (levels 1–21).

³⁾Other blood systems diseases (levels 1–2).

⁴⁾Presence of severe concomitant pathology that requires medical care during hospitalization.

Note. MN — malignant neoplasm; CSG — clinical statistical group; ICD-10 — International Classification of Diseases, 10th revision.

с закупкой назначенного эритропоэстимулирующего препарата для лечения анемии неуточненной за счет средств ОМС) [8].

Для обеспечения законного механизма подачи на оплату страховых случаев с применением КСЛП sl005 представляется целесообразным следующий

алгоритм принятия решений в медицинской организации онкологического профиля:

- 1) установление диагноза «анемия неуточненная» (если этиология анемии не установлена);
- 2) при анемии средней и тяжелой степеней — назначение эритропоэстимулирующих препаратов

(в рамках показаний, следующих из клинических рекомендаций Минздрава России [2]);

- 3) рекомендация проведения дифференциальной диагностики и консультации гематолога с уточнением этиологии анемии на основании данных объективных методов исследований и порядка оказания медицинской помощи [10];
- 4) подача на оплату страхового случая с КСГ и КСЛП s1005 или 2-й КСГ (ds05.001—ds05.002/st05.001—st05.002), что позволяет получить финансовое обеспечение для закупки эритропоэстимулирующих препаратов и выполнения дополнительных обследований.

Диагноз «анемия неуточненная» может быть предварительным и устанавливаться при неподтвержденной этиологии перед проведением полноценного обследования врачом-гематологом. Если медицинская организация установит диагноз «анемия при ЗНО» (код D63.0 по МКБ-10), то она утратит возможность получения финансирования в рамках КСЛП s1005 и все равно будет обязана назначить этиотропную терапию эритропоэстимулирующими лекарственными препаратами, как этого требуют клинические рекомендации [2, 8].

Если медицинская помощь по поводу анемии с назначением эритропоэстимулирующих препаратов у пациента с ЗНО не оказывается в рамках профиля «онкология», то она должна быть оказана по направлению врача-онколога по профилю «гематология» при условии соблюдения интервалов введения эритропоэстимулирующих препаратов (средняя кратность введения таких препаратов — 1 раз в неделю [2]) без отсрочек в лечении.

Правомерность оплаты медицинской помощи по 2 КСГ:

- 1-я КСГ (1-й страховой случай) с проведением противоопухолевой терапии;
- 2-я КСГ (2-й страховой случай) с лечением анемии уточненной этиологии (кроме D64.9 по МКБ-10) подтверждается тем, что в системе ОМС отсутствуют основания для неоплаты хотя бы одного из страховых случаев без пересечения временных интервалов оказания медицинской помощи.

При этом установление диагноза анемии неуточненной с кодом D64.9 по МКБ-10 в гематологическом, а не онкологическом стационаре возможно только в случае проведения полноценного обследования в соответствии с клиническими рекомендациями и исключения всех известных этиологий анемии.

Такие КСГ могут быть поданы на оплату как в один календарный день, так и в разные дни, кроме дней пребывания пациента в круглосуточном стационаре в течение полных 24 ч.

С точки зрения медико-экономического контроля неоплате подлежат ситуации с включением в реестр следующих счетов:

- медицинской помощи, оказанной амбулаторно, в период пребывания застрахованного лица в усло-

виях стационара (кроме дней поступления и выписки из стационара, а также оказания медицинской помощи (консультаций) в других медицинских организациях в экстренной или неотложной форме) (код дефекта 1.10.5);

- нескольких страховых случаев, при которых медицинская помощь оказана застрахованному лицу стационарно (согласно части 3 статьи 32 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ, стационарные условия — условия, обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение, т. е. без дневного стационара) в один период оплаты с пересечением или совпадением сроков лечения (код дефекта 1.10.6) [3, 11].

В соответствии с изложенным, данные об оказании медицинской помощи пациенту (застрахованному лицу) на законных основаниях могут подаваться на оплату несколькими страховыми случаями в один и тот же день, если не допущено пересечение временных интервалов (с точностью до часов и минут). В таком случае нет правовых запретов на оказание медицинской помощи, в том числе в одной медицинской организации и по 2 разным КСГ:

- КСГ противоопухолевой терапии по профилю «онкология» (ds19.157—ds19.180; st19.182—st19.202);
- КСГ ds05.001—ds05.002/st05.001—st05.002 по профилю «гематология» (кроме D64.9 по МКБ-10) в течение 1 календарного дня (условно до обеда и после обеда) или 2 календарных дней.

При проведении трансфузии компонентов крови, не финансируемой за счет средств ОМС, возможна подача на оплату единственной КСГ — с проведением противоопухолевой терапии.

Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в медицинской организации возможна в случае проведения обширных операций как метод коррекции сниженной концентрации гемоглобина и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей, только в условиях круглосуточного стационара [2].

При лечении анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются однозначно безопасным и эффективным методом. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать альтернативные методы коррекции концентрации гемоглобина.

Гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита ≤25 %. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения концентрации гемоглобина и не поддающихся патогенетической терапии [2].

При этом сама гемотрансфузия не подлежит оплате по ОМС по отдельной КСГ или в качестве отдельной медицинской услуги (по причине отсутствия соответствующей единицы оплаты в программах ОМС).

Заключение

Обсужденные способы оплаты медицинской помощи онкологическим пациентам с анемией за счет средств ОМС формируют представление организаторов здравоохранения, практикующих врачей-онкологов и гематологов о возможности получения надлежащего страхового обеспечения для необходимого лечения в зависимости от типовых моделей пациентов.

В частности, соблюдение предложенного алгоритма принятия решений перед подачей на оплату страхового случая с КСЛП s1005 при анемии неуточненной открывает возможности страхового обеспечения эри-

тропозестимулирующих препаратов в медицинской организации онкологического профиля, повышая доступность лекарственной помощи для пациентов, застрахованных по ОМС.

Результаты настоящего обзора могут быть использованы:

- экспертами страховых медицинских организаций и фондов ОМС для оценки правомерности подачи на оплату страховых случаев;
- медицинскими организациями при подаче на оплату случаев оказания медицинской помощи за счет средств ОМС, а также при подаче протоколов разногласий с результатами экспертиз и в рамках претензионной работы;
- в рамках фармакоэкономического исследования с точки зрения расчета окупаемости примененных методов лечения посредством финансового возмещения в рамках ОМС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (ред. от 28.11.2025).
Federal Law No. 326-FZ of November 29, 2010 (as amended on November 28, 2025) "On compulsory medical insurance in the Russian Federation". (In Russ.).
2. Клинические рекомендации «Анемии при злокачественных новообразованиях» (одобрены Минздравом России в 2025 г.).
Clinical guidelines for anemia in malignant neoplasms (approved by the Russian Ministry of Health in 2025). (In Russ.).
3. Приказ Минздрава России от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» (ред. от 04.09.2024).
Procedure for monitoring the volume, timing, quality, and conditions of provision of medical care under compulsory medical insurance to insured persons, as well as its financial support. Approved by Order No. 231n of the Russian Ministry of Health dated March 19, 2021 (as amended on September 4, 2024). (In Russ.).
4. Березников А.В., Джулакян У.Л., Шкитин С.О., Ефимов М.Д. Прогнозирование исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):83–96. DOI: 10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96
Bereznikov A.V., Julhakyan H.L., Shkitin S.O., Efimov M.D. Predicting outcomes in patients with anemia and malignant neoplasms. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(3):83–96. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96
5. Приказ Минздрава России от 06.08.2025 № 470н «Об утверждении формы типового договора на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию».
Standard contract form for the provision and payment of medical care under compulsory medical insurance, approved by Order of the Russian Ministry of Health dated 06.08.2025 No. 470n. (In Russ.).
6. Приказ Минздрава России от 29.12.2020 № 1396н «Об утверждении формы типового договора на оказание и оплату медицинской помощи в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования» (ред. от 11.04.2025).
Standard contract form for the provision and payment of medical care under the basic compulsory medical insurance program, approved by Order of the Russian Ministry of Health dated 29.12.2020 No. 1396n (as amended on 11.04.2025). (In Russ.).
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2025 № 2188 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2026 год и на плановый период 2027 и 2028 годов» (ред. от 02.04.2026).
State guarantee program for free medical care to citizens for 2026 and for the planning period of 2027 and 2028, approved by RF Government Resolution dated 29.12.2025 No. 2188 (as amended on 02.04.2026). (In Russ.).
8. Письмо Минздрава России от 24.02.2026 № 31-2/И/2-3021 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
Methodological recommendations on methods of payment for medical care using compulsory medical insurance funds, sent by letter of the Ministry of Health of Russia dated 24.02.2026 No. 31-2/И/2-3021. (In Russ.).
9. Постановление Правительства РФ от 05 мая 2012 г. № 462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета ФФОМС бюджетам ТФОМС на осуществление переданных органам государственной власти субъектов РФ полномочий РФ в сфере ОМС».
Resolution of the Government of the Russian Federation of May 05, 2012 No. 462 "On the procedure for the distribution, provision and expenditure of subventions from the budget of the federal compulsory medical insurance fund to the budgets of the territorial funds of compulsory medical insurance for the exercise of the powers of the Russian Federation in the field of compulsory medical insurance delegated to the state authorities of the constituent entities of the Russian Federation".

10. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология».
The procedure for providing medical care to the population in the “Hematology”, approved by order of the Ministry of Health of Russia dated 15.11.2012 No. 930n. (In Russ.).
11. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 29.12.2025).
Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 “On the fundamentals of public health protection in the Russian Federation” (as amended on 29.12.2025).

Вклад авторов

С.О. Шкитин: написание текста статьи;
У.Л. Джулакян: консультирование, редактирование текста статьи;
А.В. Березников: разработка концепции исследования, редактирование текста статьи;
М.Д. Ефимов: проведение нормативного обзора.

Authors' contributions

S.O. Shkitin: article writing;
H.L. Julhakyan: consulting, article editing;
A.V. Bereznikov: concept development, article editing;
M.D. Efimov: regulatory review.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.О. Шкитин / S.O. Shkitin: <https://orcid.org/0000-0001-8291-521X>
У.Л. Джулакян / H.L. Julhakyan: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
А.В. Березников / A.V. Bereznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1432-9467>
М.Д. Ефимов / M.D. Efimov: <https://orcid.org/0000-0001-7000-9420>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-133-135>

Для цитирования: Информационное письмо о реальном клиническом опыте применения пэгцетакоплана при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2026;21(2):133–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-133-135>

For citation: Information letter on real-world clinical experience with pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Onkogematologiya = Oncohematology 2026;21(2):133–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-2-133-135>

Информационное письмо о реальном клиническом опыте применения пэгцетакоплана при пароксизмальной ночной гемоглобинурии*

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное заболевание, обусловленное соматической мутацией в гене *PIG-A*, что приводит к дефициту GPI-заякоренных белков, в том числе регуляторных белков комплемента CD55 и CD59, защищающих клетки от комплемент-опосредованного лизиса. Основные клинические проявления включают внутрисосудистый гемолиз, тромбозы, недостаточность костного мозга, утомляемость.

Применение терминальных ингибиторов комплемента (экулизумаба, а затем равулизумаба) позволяет эффективно контролировать внутрисосудистый гемолиз, значительно снизить частоту тромбозов, трансформировав ПНГ в хроническое заболевание. Выжившие при ПНГ эритроциты подвергаются опсонизации C3 из-за продолжающегося образования C3-конвертазы альтернативного пути, что приводит к фагоцитозу в селезенке или печени. У значительной части пациентов развиваются анемия, трансфузионная зависимость и снижается качество жизни, несмотря на адекватный контроль уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Пэгцетакоплан — пегилированный синтетический пептид, ингибирующий C3 на проксимальном уровне каскада комплемента. В клиническом исследовании III фазы PEGASUS у пациентов с остаточной анемией (уровень гемоглобина <105 г/л) на фоне экулизумаба пэгцетакоплан продемонстрировал превосходство в отношении повышения уровня гемоглобина, снижения потребности в гемотрансфузиях и улучшения качества жизни. На основании этих данных пэгцетакоплан одобрен в США (2021), Европе и Великобритании (2022)

для лечения взрослых пациентов с ПНГ и сохраняющейся анемией на фоне терапии ингибиторами C5.

Однако клинические исследования имеют ряд ограничений: строгие критерии включения, контролируемые условия, недостаточный опыт ведения прорывного гемолиза (ПГ) при новом механизме действия. В настоящем исследовании проведен самый крупный анализ применения пэгцетакоплана в реальной клинической практике в Великобритании и Франции с участием пациентов, которые не соответствовали критериям включения в клинические исследования, и рассмотрением случаев комбинированной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и переносимость пэгцетакоплана у пациентов с ПНГ в реальной клинической практике, включая оценку динамики гематологических показателей, характеристики ПГ и эффективности различных подходов к купированию данных эпизодов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 48 пациентов, получавших пэгцетакоплан в период с мая 2019 г. по август 2023 г. в специализированных центрах Великобритании и Франции. Собирали демографические данные, лабораторные показатели (уровни гемоглобина, ретикулоцитов, ЛДГ), сведения о размере клона ПНГ, режимах дозирования, частоте и причинах ПГ, а также тактике его купирования. Анализ носил описательный характер.

Прорывной гемолиз определяли при повышении уровня ЛДГ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) у пациентов с исходно контролируемым уровнем ЛДГ (<1,5 × ВГН) в сочетании

*При подготовке информационного письма использованы материалы статьи Griffin M., Kelly R., Brindel I. et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2024;99(5):816–23. DOI: 10.1002/ajh.27242

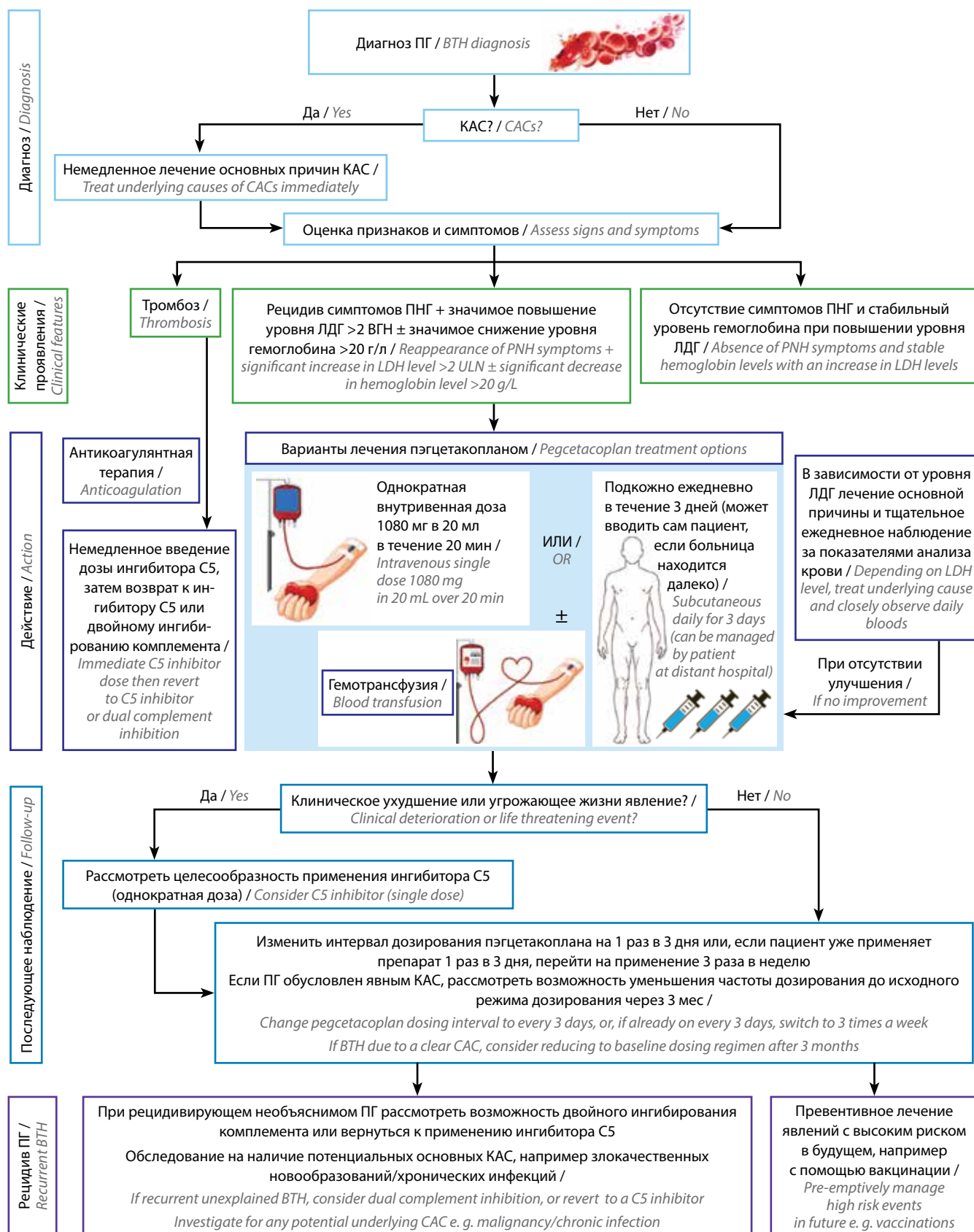


Рис. 1. Схема лечения прорывного гемолиза (ПГ) у пациентов, получающих пэгцетакоплан (создана с помощью программного обеспечения Biorender). КАС – комплемент-активирующее состояние; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы

Fig. 1. Management of breakthrough hemolysis (BTH) for patients on pegcetacoplan (image created using Biorender). CAC – complement activating condition; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; LDH – lactate dehydrogenase; ULN – upper limit of normal

с рецидивом симптомов ПНГ или тромботическим событием.

Результаты

Медиана продолжительности лечения пэгцетакопланом составила 20,2 (1–52) мес. У 12 пациентов терапия инициирована в рамках исследования PEGASUS с последующим продолжением в коммерческой программе.

Средний уровень гемоглобина в начале лечения пэгцетакопланом составлял 91 (62–122) г/л ($n = 47$); через 3 мес после начала лечения – 115,8 (71–150) г/л (6 точек данных отсутствуют), что соответствует среднему изменению уровня гемоглобина на +22,3 (–6...+57) г/л ($n = 41$).

Среднее количество ретикулоцитов в начале лечения пэгцетакопланом составляло $205 (61–513) \times 10^9/\text{л}$ ($n = 38$), а через 3 мес после начала лечения – $107 (52–407) \times 10^9/\text{л}$ ($n = 30$).

Средний уровень ЛДГ в начале лечения пэгцетакопланом составлял $0,82 (0,7–2,2) \times \text{ВГН}$ ($n = 44$), а через 3 мес после начала лечения – $0,82 (0,5–5,7) \times \text{ВГН}$ ($n = 40$) (у 1 пациента через 3 мес после начала лечения отмечался ПГ при уровне ЛДГ $5,7 \times \text{ВГН}$).

Средняя доля общего количества (типы II и III, вместе взятые) ПНГ-эритроцитов в начале лечения пэгцетакопланом у 27 пациентов, по которым имеются данные, составила 59,3 %. У 23 из 27 пациентов были доступны данные последующего наблюдения в течение не менее 3 мес лечения пэгцетакопланом, при этом средняя доля эритроцитов с ПНГ составляла 84 %.

У 13 из 48 пациентов зарегистрировано 32 явления ПГ. Из них 14 произошли в рамках клинических исследований, 18 – в реальной практике. У 6 пациентов отмечено 18 эпизодов ПГ вне исследования. В 7 случаях ПГ был связан с комплемент-активирующими состояниями (инфекции, вакцинация). Уровень ЛДГ при ПГ повышался в среднем с 1,1 до $5,4 \times \text{ВГН}$; снижение уровня гемоглобина составило в среднем 22 г/л. Лечение включало ежедневное подкожное введение

пэгцетакоплана в течение 3 дней, однократные дозы экулизумаба, а в ряде случаев – увеличение поддерживающей дозы пэгцетакоплана. Среднее время до разрешения гемолитического эпизода составило 15,6 (7–28) дня. Прекратили терапию 6 пациентов (2 – из-за недостаточного ответа, 2 – после трансплантации костного мозга, 2 – умерли по причинам, не связанным с ПНГ).

Комбинированная терапия (одновременное применение ингибитора C5 и пэгцетакоплана) потребовалась 5 пациентам в связи с хроническим гемолизом или рецидивирующим ПГ.

Практический алгоритм

На основе полученного опыта авторы предложили алгоритм ведения ПГ (рис. 1).

Заключение

Пэгцетакоплан обеспечивает значимое и устойчивое повышение уровня гемоглобина (в среднем на 22,3 г/л), снижение ретикулоцитоза и сохранение контроля над внутрисосудистым и внесосудистым гемолизом у пациентов с ПНГ. В реальной клинической практике значительная часть пациентов продолжали терапию в течение длительного времени (медиана 20,2 мес), что подтверждает приемлемый профиль безопасности пэгцетакоплана.

Прорывной гемолиз зарегистрирован у 27 % пациентов, но в подавляющем большинстве случаев успешно контролировался с помощью увеличения частоты введения препарата или добавления однократной дозы ингибитора C5. Наличие комплемент-активирующих состояний (инфекции, вакцинация) являлось важным триггером.

Представленные данные и предложенный алгоритм ведения ПГ могут служить руководством для гематологов, использующих пэгцетакоплан в своей клинической практике. Необходим тщательный мониторинг пациентов, особенно в первые месяцы терапии и при интеркуррентных инфекциях.

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкогематология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу timurvaliev@mail.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в ОГ». С обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

ОЦЕНКА ОТВЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНГ

Критерии эффективности патогенетической терапии ПНГ ингибиторами комплемента

Гематологический ответ		Гемоглобин, г/л	Частота трансфузий эритроцитов	Комментарий
Оптимальный ответ	Полный ответ	>120	Не проводятся	
	Хороший ответ	100-120		
Субоптимальный ответ	Частичный ответ	80-100	И <2 доз за полгода	Необходимо исключить костно-мозговую недостаточность
	Малый ответ (отсутствие ответа)	<80	И/или >2 доз за полгода	

Лабораторные критерии внутри- и внесосудистого гемолиза

ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ЛДГ
(ЛДГ > 1,5xВГН)



Наличие гемосидерина
в моче



Повышенный свободный гемоглобин плазмы крови

ВНЕСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ретикулоцитов
(>120 тыс./мкл)



Положительная прямая проба Кумбса



Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции > 1,5xВГН

Реклама

ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Клинические рекомендации. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2024 г. 101 с. ID 695. [Электронный ресурс]. URL: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) (дата посещения 07.11.2024).

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 495 969 21 60, www.novartis.ru

FA-11301824/HEMA/PDF/ALL/11.24/0

