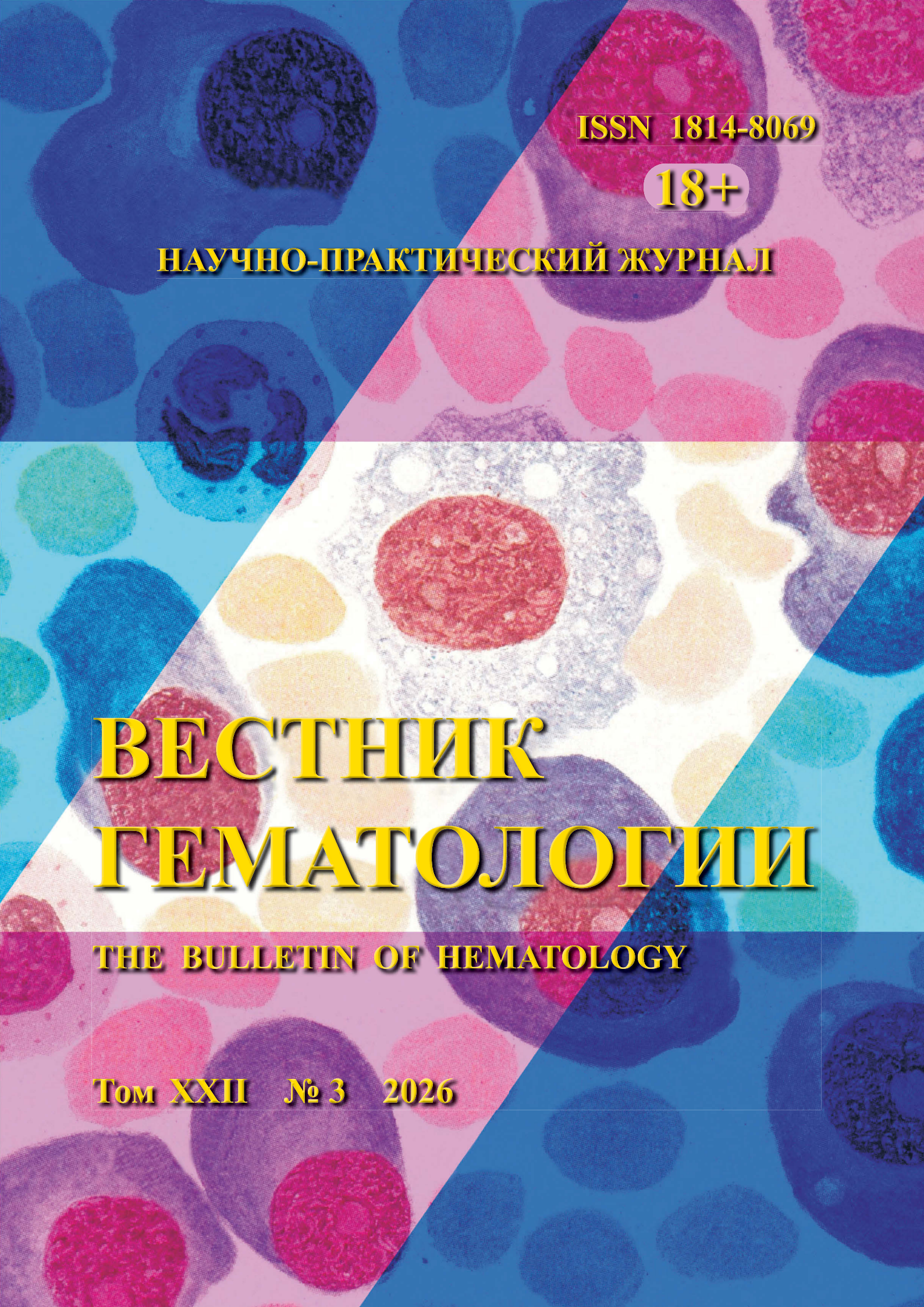




ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXII № 3 2026

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XXII № 3 2026

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2026

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;

А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;

Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

И. С. Мартынкевич, доктор биологических наук, Санкт-Петербург;

Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);

Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;

Н. Н. Силина, кандидат медицинских наук, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)

В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;

И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;

А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Е. Н. Паровичникова, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, г. Москва.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук А. А. Жернякова,

тел. +7 921 343-01-05, почта: nasta2045@yandex.ru

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303), почта: tatyana-glazanova@yandex.ru

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление М. В. Келер

Компьютерная верстка М. В. Келер

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 08.09.2026 г. Дата выхода 08.09.2026 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Бесплатно. Заказ № 288.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в типографии «ИП Козлов В. В.» СПб, Товарищеский пр., 2-1-272.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бессмельцев С.С.

МЕНЯЮЩИЙСЯ ЛАНДШАФТ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Кустова Д.В., Леппянен И.В., Иванова К.А., Карягина Е.В., Бессмельцев С.С., Мартынкевич И.С.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СВФ-ОМЛ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ21

Кулешова А.В., Киселёва Е.Е., Стижак Н.П., Буваева Н.Н., Бессмельцев С.С.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА МАЗКОВ СО СЛИЗИСТОЙ ПРЯМОЙ КИШКИ И РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА, ВЫЗВАННЫХ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ, У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ27

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В.

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ: УСПЕХИ, ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ34

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пасекова Д.С., Боско О.О., Кащенко В.А., Луфт А.В., Воробьев С.Л.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....41

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bessmeltsev S.S.

THE CHANGING LANDSCAPE OF MAINTENANCE THERAPY IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA4

ORIGINAL ARTICLES

Motyko E.V., Kirienko A.N., Kustova D.V., Leppyanen I.V., Ivanova K.A., Karyagina E.V., Bessmeltsev S.S., Martynkevich I.S.

INVESTIGATION OF MOLECULAR-GENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CBF-AML USING NEXT-GENERATION SEQUENCING21

Kuleshova A.V., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Buvaeva N.N., Bessmeltsev S.S.

CHANGES IN THE MICROBIAL LANDSCAPE OF RECTAL SWABS AND THE RISK OF BLOODSTREAM INFECTIONS CAUSED BY NON-FERMENTATIVE GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES27

LITERATURE REVIEW

Zherniakova A.A., Krysiuk O.B., Bessmeltsev S.S., Sidorkevich S.V.

CAR-T CELLULAR THERAPY TODAY: ACHIEVEMENTS, CHALLENGES, AND PROSPECTS34

A CLINICAL CASE

Pasekova D.S., Bosko O.O., Kashenko V.A., Luft A.V., Vorobyev S.L.

A CLINICAL CASE OF FOLLICULAR LYMPHOMA WITH BREAST INVOLVEMENT.....41

Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕНЯЮЩИЙСЯ ЛАНДШАФТ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Резюме.

Мы провели обзор с помощью мета- и сетевого метаанализа исследований, посвященных поддерживающей терапии множественной миеломы. Развивающаяся парадигма подходов к непрерывной терапии и поддерживающему лечению при множественной миеломе (ММ) предлагает длительный контроль заболевания, что значительно улучшает результаты по сравнению с фиксированной продолжительностью. Потенциальные преимущества долгосрочной терапии включают постоянный контроль симптомов заболевания, а также продолжение циторедукции и клональный контроль, приводящие к устойчивому МОБ-отрицательному ответу и возможности трансформации ММ в хроническое или функционально излечимое состояние. В качестве поддерживающей терапии предлагаются иммуномодулирующие препараты (леналидомид и талидомид), ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб) и анти-CD38 моноклональные антитела (даратумумаб и изатуксимаб). «Непрерывная терапия» обычно включает дублеты или режим триплета до прогрессирования заболевания, тогда как подходы к поддержанию обычно включают один агент или дублет после более интенсивной предшествующей терапии и аутологич-

ной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). Тем не менее, требования к агентам и режимам в этих контекстах аналогичные: лечение должно быть безопасным в течение длительного периода времени, не должно быть связано с кумулятивной или хронической токсичностью, не должно отрицательно влиять на качество жизни пациентов, и, в идеале, такая терапия должна быть удобной с минимальным бременем лечения для пациентов и не должна влиять на осуществимость или эффективность последующего лечения при рецидиве. Здесь мы рассмотрим последние результаты долгосрочных подходов к терапии при впервые диагностированной множественной миеломе (ВДММ): (1) поддерживающая терапия после АутоТГСК; (2) непрерывная терапия у пациентов без трансплантации. Наш обзор демонстрирует, как парадигма долгосрочного лечения становится все более устойчивой при ВДММ, приводящей к дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, поддерживающая терапия, выживаемость, минимальная остаточная болезнь, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ингибиторы протеасомы, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела

Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology
Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

THE CHANGING LANDSCAPE OF MAINTENANCE THERAPY IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA

Abstract.

We performed a comprehensive review with meta- and network meta- analyzes of maintenance-therapy studies of multiple myeloma (MM). The evolving paradigm of continuous therapy and maintenance treatment approaches in MM offers prolonged disease control and improved outcomes compared to traditional fixed-duration approaches. Potential benefits of long-term strategies include sustained control of disease symptoms, as well as continued cytoreduction and clonal control, leading to unmeasurable residual disease and the possibility of transforming MM into a chronic or functionally curable condition. Immunomodulatory

drugs (lenalidomide and thalidomide), proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, and ixazomib), and anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab and isatuximab) are available as maintenance-therapy. "Continuous therapy" commonly refers to administering a doublet or triplet regimen until disease progression, whereas maintenance approaches typically involve single-agent or doublet treatment following more intensive prior therapy with autologous stem cell transplant (ASCT) or doublet, triplet, or even quadruplet induction therapy. However, the requirements for agents and regimens within these contexts are similar: treatments must be tolerable for a prolonged period of

time, should not be associated with cumulative or chronic toxicity, should not adversely affect patients' quality of life, should ideally be convenient with a minimal treatment burden for patients, and should not impact the feasibility or efficacy of subsequent treatment at relapse. Here we review the latest results with long-term therapy approaches in two different settings in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): (1) maintenance treatment post ASCT; (2) continuous frontline therapy in nontransplant patients. Our review demonstrates how

Введение. Увеличение беспрогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных множественной миеломой (ММ), наблюдаемое в последние годы, связано с парадигмой долгосрочных подходов к лечению, включающей новые лекарственные препараты в индукции, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) и длительную/непрерывную поддерживающую терапию, что позволяет контролировать течение болезни в сравнении с фиксированными подходами к терапии [1-3]. Поддерживающая терапия стала основным методом лечения впервые выявленной множественной миеломы, направленным на увеличение глубины достигнутого ответа, продление ремиссии, замедление прогрессирования заболевания и улучшение общей выживаемости [2, 3]. В отличие от индукции, АутоТГСК и консолидации, поддерживающие подходы направлены на сохранение терапевтического эффекта при минимальной токсичности, тем самым обеспечивая баланс между эффективностью и качеством жизни больных. В связи с преимуществами, продемонстрированными в рандомизированных клинических исследованиях, долгосрочная терапия широко используется в рутинной клинической практике, причем как у пациентов, получивших аутологичную трансплантацию стволовых клеток, так и у пациентов без трансплантации стволовых клеток [3, 4]. Различные долгосрочные подходы при впервые диагностированной ММ (ВДММ) обсуждаются в рамках текущих руководств и рекомендаций. Иммуномодулирующие препараты, такие как талидомид и леналидомид, ингибиторы протеасомы, такие как бортезомиб и иксазомиб, показали преимущество при назначении их в качестве поддерживающей терапии после АутоТГСК. Талидомид и леналидомид признаны эффективным средством лечения ММ и в индукционной, и в поддерживающей терапии [2, 3]. В нескольких исследованиях последних лет было установлено, что применение леналидомида в качестве поддерживающей терапии после выполнения АутоТГСК демонстрирует значительные улучшения как выживаемости без прогрессирования заболевания, так и общей выживаемости [5, 6]. У пациентов, не подходящих для трансплантации, непрерывное лечение – часто с сокращенным режимом индукции – также показало значительные преимущества с точки зрения ВБП и ОВ [7]. Недавно были предложены

the paradigm of long-term treatment is increasingly well-established across NDMM treatment settings, potentially resulting in further improvements in patient outcomes, and highlights key clinical issues that will need to be addressed in order to provide optimal benefit.

Keywords: multiple myeloma, maintenance therapy, minimal residual disease, survival, autologous hematopoietic stem cell transplantation, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies.

ны новые подходы к индукционной терапии, включающие иммунные и клеточные методы, а также поддерживающей терапии ММ с беспрецедентной эффективностью. Некоторые из них уже внедрены в клиническую практику, а другие в настоящее время исследуются в качестве новых вариантов поддерживающей терапии [8].

Это событие побудило нас провести обзор имеющихся фактических данных о поддерживающей/непрерывной терапии и провести как мета-анализ, так и сетевой мета-анализ, что позволило выполнить тщательное сравнение устоявшихся и новых подходов и обеспечить поддержку при выборе лечения в клинической практике.

Цель настоящей работы. Представить читателю результаты применения различных лекарственных препаратов в поддерживающей/непрерывной терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные поддерживающей терапии больных с впервые диагностированной множественной миеломой. Поисковые запросы включали поддерживающую терапию и множественную миелому. Также были проверены тезисы, представленные на ASH 2025. Статьи исключались, если они не имели отношения к теме исследования, если в них отсутствовала контрольная группа, использовались устаревшие схемы лечения, отсутствовали данные о выживаемости без прогрессии или общей выживаемости. Полученные результаты включали отношение рисков (HR) для ВБП и ОВ и/или 95% доверительный интервал (CI). Для изучения отобраны 73 работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с их высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники.

Результаты

Иммуномодулирующие препараты

В нескольких исследованиях фазы III обнаружено существенное улучшение качества ответа и увеличение беспрогрессивной выживаемости больных, получавших иммуномодулирующий препарат **талидомид** в качестве консолидации или поддерживающей терапии после АутоТГСК [9, 10]. Сходные данные выявлены и по результатам крупных мета-

анализов [11]. Обращено внимание на отчетливое увеличение времени до прогрессирования ММ в посттрансплантационном периоде у больных, получавших поддерживающую терапию талидомидом. Так, по результатам клинического исследования III фазы NOVON-50, талидомид пролонгировал выживаемость без событий с 22 мес. до 34 мес. ($p < 0,001$) и ВБП с 25 мес. до 34 мес. ($p < 0,001$) [10]. Мета-анализ, представленный Международной рабочей группой по миеломе (IMWG), продемонстрировал снижение риска прогрессирования или смерти на 35% [11]. Однако у пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска результаты были хуже. Что касается общей выживаемости, то в большинстве наблюдений не было обнаружено существенных различий в сравнении с группой больных, не получавших талидомид. Между тем, значительное улучшение общей выживаемости выявлено в мета-анализах IMWG (HR = 0,84) [8] и MRC Myeloma IX (HR = 0,75) [12]. В то же время, увеличение общей выживаемости было отмечено только у пациентов с благоприятным прогнозом [гипердиплоидия, t(6;14), t(11;14)] при отсутствии таких цитогенетических аномалий, как t(4;14), t(14;16), t(14;20) и del(17p) [12]. Кроме того, плохая переносимость талидомида, частое развитие периферической нейропатии 3-4 ст. ограничивало продолжительность его применения, при этом частота досрочного прекращения поддерживающей терапии достигала 84%.

Второй иммуномодулятор **леналидомид** имеет меньше побочных эффектов, чем талидомид, что позволило проводить длительное лечение и успешнее контролировать заболевание. Первоначально леналидомид оценивался как поддерживающая терапия после трансплантации, и три ключевых рандомизированных исследования, в которых сравнивали поддерживающую терапию леналидомидом с наблюдением после АутоТГСК, заложили основу для этой стратегии [13, 14]. Последующий мета-анализ продемонстрировал значительные улучшения в показателях ВБП и ОВ [15]. При медиане наблюдения 79,5 мес. поддерживающая терапия леналидомидом обеспечила более, чем 2-кратное увеличение ВБП (52,8 мес. по сравнению с 23,5 мес. в группе контроля), а преимущество ОВ составило 2,5 года. Однако не было никакой пользы у пациентов с ММ ISS-III или цитогенетическими аномалиями высокого риска [15].

Эти результаты были позже подтверждены сетевым мета-анализом [16] и обновленным исследованием CALGB, а также частично исследованием DETERMINATION с длительным применением леналидомида в группе пациентов после выполнения АутоТГСК [17, 18]. Эффективность леналидомида в монорежиме документирована в исследовании CALGB 100104, в котором пациенты были рандомизированы на поддерживающую терапию леналидомидом ($n = 231$) или плацебо ($n = 229$) после выпол-

нения АутоТГСК [17, 19]. При медиане наблюдения 34 мес. у 37% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 58%, получавших плацебо, наблюдалось прогрессирование заболевания или смерть. Медиана времени до прогрессии в группе больных с леналидомидом составила 46 мес. по сравнению с 27 мес. в группе больных с плацебо ($P < 0,001$). Анализ выживаемости после 91-месячного периода наблюдения показал, что медиана ВБП составила 57,3 мес. (95% CI: 44,2–73,3) при приеме леналидомида и 28,9 мес. (95% CI: 23,0–36,3) – плацебо (HR = 0,57; 95% CI: 0,46–0,71; $p < 0,0001$). В отличие от талидомида, медиана общей выживаемости после рецидива, по результатам исследования CALGB 100104, оказалась схожей в группах леналидомида и плацебо [17–19]. Это подтверждается сообщениями, демонстрирующими, что поддерживающая терапия леналидомидом приводила к увеличению времени до прогрессирования заболевания при последующем лечении (ВБП2) и не оказывала неблагоприятного воздействия на выживаемость после рецидива [20], в том числе у пациентов, получающих последующую иммуномодулирующую терапию [21].

В исследовании Myeloma XI оценивалась поддерживающая терапия леналидомидом как у пациентов, подходящих для трансплантации, так и у пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию [5]. Медиана количества циклов поддерживающего приема леналидомида составила 36; половина пациентов из этой группы, прекративших лечение, сделали это из-за прогрессирования заболевания. В исследовании было обращено внимание на то, что ВБП и ОВ были выше в группе пациентов, получивших трансплантацию, в то время как у пожилых пациентов наблюдалось существенное увеличение ВБП, но не ОВ. Поддерживающая терапия леналидомидом удвоила ВБП у пациентов, получивших АутоТГСК, в подгруппах стандартного риска, высокого риска, при МОБ-негативном и МОБ-позитивном статусе, однако при этом лишь незначительно улучшила общую выживаемость; у пожилых пациентов, не получивших АутоТГСК, не наблюдалось положительного эффекта на общую выживаемость. Кроме того, у пожилых пациентов, ранее получавших иммуномодулирующие препараты во время индукции, положительное влияние на ВБП было снижено [5]. Преимущества ВБП также были отмечены у пациентов с цитогенетическим высоким риском, особенно у пациентов с t(4;14) и 1q21, в то время как результативность при t(14;16) и del(17p) была гораздо хуже. Пациенты с ≥ 2 аномалиями высокого риска имели плохие результаты, что подчеркивает необходимость интенсификации поддерживающей терапии в этой группе больных [7].

В исследовании MRC-XI, в котором 1137 пациентов получали поддерживающую терапию леналидомидом, а 834 пациента находились под наблюдением, результаты иные. Медиана выживаемости без

прогрессирования составила 39 мес. (95% CI: 36–42) в группе больных с леналидомидом и 20 мес. (95% CI: 18–22) – находящихся под наблюдением (95% CI: 0,41–0,53); $p < 0,0001$) [12]. Медиана общей выживаемости не была достигнута (95% CI: 66-не достигнута) и среди больных с леналидомидом, и в группе наблюдения (95% CI: 61-не достигнута). Сходными оказались показатели 3-летней выживаемости: в группе пациентов, получавших леналидомид – 78,6%, в группе наблюдения – 75,8% (HR = 0,87, 95% CI: 0,73–1,05); $p = 0,15$). В то же время у пациентов с высоким цитогенетическим риском 3-летняя ОВ составила 75% в группе леналидомида по сравнению с 64% в группе наблюдения, а у пациентов сверхвысокого риска – 63% против 43,5% соответственно. Правда, к этим результатам следует относиться с осторожностью, поскольку пациенты, участвующие в исследовании MRC-XI и получавшие поддерживающую терапию леналидомидом, ранее находились на иммуномодулирующих препаратах и были чувствительны к ним.

В мета-анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований вошли пациенты, получавшие поддерживающую терапию леналидомидом или плацебо, или находившиеся только под наблюдением, как после трансплантации, так и без нее [22]. Анализ показал, что у пациентов, получавших поддерживающую терапию леналидомидом, значительно улучшилась ВБП (HR = 0,49; $P < 0,001$) и наблюдалась тенденция к пролонгированию ОВ (HR = 0,77; $P = 0,071$) по сравнению с отсутствием поддерживающей терапии или получавших плацебо. В то же время, исследователи обратили внимание на частое развитие тяжелой (3-я и 4-я ст. тяжести) нейтропении (HR = 4,9; $p < 0,001$), тромбоцитопении (HR = 2,7; $p < 0,001$), утомляемости (HR = 2,3; $p < 0,01$), тромбозов глубоких вен и/или эмболии легочной артерии (HR = 3,2; $p < 0,02$), а также повышенный риск вторичных злокачественных новообразований среди больных, получавших длительно леналидомид.

Поддерживающая терапия леналидомидом повысила качество ответа. Так, в исследовании IFM 2009 поддержание леналидомидом в течение 1 года после индукции триплетом VRd и выполнения АутоТГСК, увеличило уровень очень хорошего частичного ответа и выше по сравнению с группой больных, находящихся только на терапии VRd: $\geq \text{охЧО}$ – 78% против 69% до 85% против 76% соответственно [23].

Более того, на длительной терапии леналидомидом выявлено изменение статуса минимальной остаточной болезни (МОБ), а именно с МОБ-положительного на МОБ-отрицательный, что привело к более высоким показателям выживаемости по сравнению с теми, кто оставался МОБ-положительным [24]. Ретроспективные данные других исследований подтверждают, что продолжительность лечения может превышать 3 года [25]. Действительно, поддерживающая терапия лена-

лидомидом в течение 2, 3 и 4 лет у пациентов, получивших АутоТГСК, способствовала сохранению выживаемости без прогрессии, хотя после длительного периода времени достигнутый результат не был статистически значимым [26]. Следует иметь в виду, что именно пациенты с МОБ-положительным статусом получают наибольшую пользу при устойчивом снижении риска во все периоды наблюдения [8]. У пациентов с МОБ-негативным статусом польза более очевидна в течении первых 2-3 лет. Полученные данные позволяют предположить, что вопрос о прекращении поддерживающего лечения может быть рассмотрен, по крайней мере, после 2-3 лет стойкого МОБ-негативного статуса у пациентов со стандартным риском, в то время как продолжение лечения представляется необходимым у пациентов с положительной реакцией на МОБ [27]. У лиц с цитогенетическим высоким риском следует обсудить продолжение лечения независимо от статуса МОБ. Причем результаты особенно не удовлетворительны у пациентов с двумя или более аномалиями высокого риска, что подчеркивает необходимость совершенствования лечебных стратегий [28].

В недавнем исследовании, в котором пациентам ежегодно выполняли ПЭТ/КТ с оценкой МОБ, выяснилась возможность прекращения лечения [29]. Пациенты, у которых результаты ПЭТ/КТ и МОБ оставались отрицательными в течение 3 лет, прекратили лечение и находились под наблюдением еще три года. У двадцати трех процентов из них вновь был выявлен МОБ-положительный статус, у половины – заболевание высокого риска, поэтому все они возобновили прием леналидомида. У 7,6% пациентов наблюдался клинический рецидив после медианы наблюдения, равной 3 годам. Эти данные подтверждают возможность прекращения лечения пациентов лишь из группы стандартного риска с устойчивой глубокой ремиссией, включая отрицательные результаты ПЭТ/КТ, при условии, что больные будут находиться под наблюдением и периодически обследоваться на МОБ.

Поскольку степень негативности МОБ, о которой сообщалось в разных исследованиях, варьируется от 10^{-6} до 10^{-5} , единообразная отчетность существенно улучшила бы сопоставимость между исследованиями. Поэтому представляется целесообразным получение результатов МОБ с одинаковой чувствительностью, особенно если речь идет о длительной терапии и стремлении максимально точно оценить риск рецидива. И это действительно так. Чувствительность метода задаёт «порог обнаружения». Если в разные моменты мониторинга использовать методы с разной чувствительностью, сравнивать результаты напрямую будет некорректно: то, что один метод счёл «не обнаружено» (уровень ниже порога чувствительности), другой может «поймать» из-за более высокой разрешающей способности. Последние данные, указывают на то, что устойчи-

вый результат МОБ при уровне чувствительности 10^{-5} обеспечивает наиболее надежную модель для оценки риска рецидива или прогрессирования МОБ в контексте длительной терапии [3, 29].

В пользу поддерживающей терапии леналидомидом свидетельствует улучшение ВБП2 после рецидива, что сопровождается увеличением числа наивных CD8+-клеток и Т-клеток памяти и уменьшением количества терминальных эффекторных Т-клеток. В совокупности указанные изменения обуславливают выраженный иммуностимулирующий эффект терапии [30].

В клинических исследованиях и медицинской практике есть данные о том, что применение леналидомида связывают с повышенным риском развития вторых первичных злокачественных новообразований (ВПЗН) – то есть новых, не бывших ранее опухолей, причём в первую очередь гематологических [3]. Точного механизма, который бы однозначно объяснял эту связь, пока нет. Одна из гипотез связана с тем, что леналидомид влияет на определённые белки в клетках (например, цереблон в ферментном комплексе), что может нарушать нормальный контроль клеточного цикла и способствовать накоплению ошибок в ДНК. Это явление может, по крайней мере частично, отражать более высокую частоту клонального кроветворения, наблюдаемую при миеломе [31]. Повышенный риск ВПЗН на фоне леналидомида, по всей видимости, специфичен именно для пациентов с множественной миеломой. При других гематологических заболеваниях (например, при МДС с изолированной *del(5q)*) такой связи не выявили.

Сообщалось о 5,3% случаев гематологических злокачественных новообразований в группе леналидомида по сравнению с 0,8% в контрольной группе [5]. По результатам исследования Myeloma XI, суммарная заболеваемость за 3 года составила 5,3% у пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 3,1% в группе наблюдения (HR = 1,85; 95% CI: 1,18-2,90), но это не было дополнительно исследовано в когортах пациентов, получавших и не получавших АутоТГСК. Риск развития ВПЗН возрастает при кумулятивном воздействии леналидомида, особенно при его применении как в индукционной терапии, так и в последующем в поддерживающей. При длительном применении леналидомида в исследовании DETERMINATION [18] кумулятивная пятилетняя частота возникновения вторых первичных гематологических новообразований составила 1,6% при применении только триплета RVD по сравнению с 3,5% при применении RVD с последующей АутоТГСК; соответствующие показатели в исследовании IFM 2009 составили 0,6% и 1,4%.

В одном небольшом рандомизированном исследовании продемонстрировано влияние дозы как на эффективность, так и на общие побочные эффекты леналидомида [32], но оно не выявило связи между

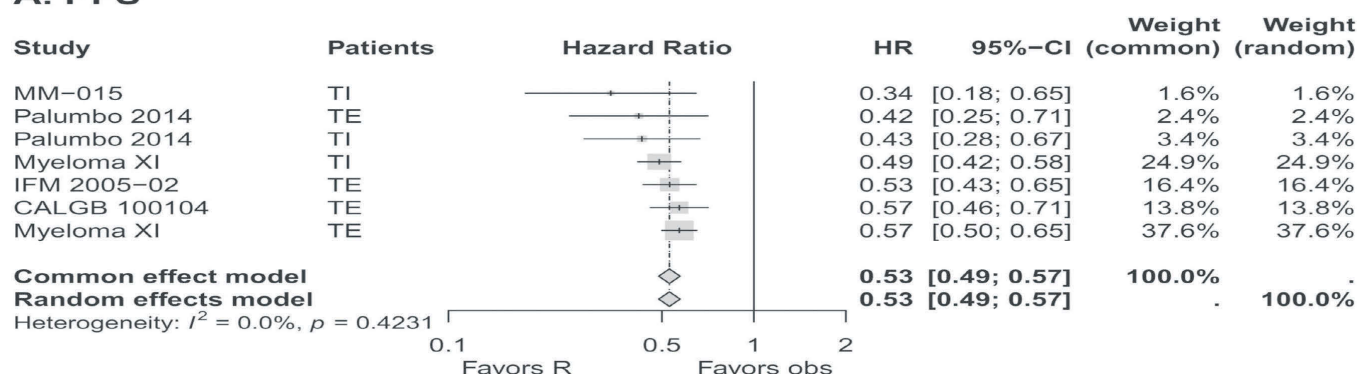
дозой леналидомида и частотой возникновения ВПЗН.

Данные исследования MM-015 III фазы также показывают, что поддерживающая терапия леналидомидом после первичной терапии по схеме MPL (мелфалан/преднизон/леналидомид) значительно снижала риск прогрессирования заболевания и увеличивала ВБП у больных в возрасте ≥ 65 лет [15]. Однако беспрогрессивная выживаемость пациентов, получавших MPL с последующим поддерживающим приемом леналидомида (MPL-L), была значительно длительнее (медиана 31 мес.) по сравнению с двумя другими группами больных (MPL и MP), не получавшими поддерживающей терапии: MPL – медиана 14 мес.; HR = 0,49 ($p < 0,001$), MP – медиана 13 месяцев; HR = 0,40 ($p < 0,001$); в группах MPL и MP различий не выявлено. Установлено, что поддерживающая терапия леналидомидом (группа MPL-L) улучшила ВБП на 66% по сравнению с плацебо, независимо от возраста [15]. Между тем 3-летняя ОВ составила 70% в группе MPL-L, 62% – MPL и 66% – MP. В этом исследовании авторы также обращают внимание на развитие вторых гематологических опухолей: острого миелоидного лейкоза (4 больных из группы MPL-L и 2 – MPL), миелодиспластического синдрома (1 – из группы MPL-L, 3 – MPL, 1 – MP), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (1 – из группы MPL-L), хронического миеломоноцитарного лейкоза (1 – из группы MPL-L). В целом частота вторых опухолей за 3-летний период наблюдения при лечении MPL-L составила 7%. Различные солидные опухоли возникли с одинаковой частотой (5 – в группе MPL-L, 4 – MPL, 3 – MP).

Однако поддерживающая терапия леналидомидом после АутоТГСК хорошо зарекомендовала себя и остается золотым стандартом. Привлекает внимание тот факт, что поддерживающая терапия леналидомидом улучшила качество ответа примерно у 30-40% пациентов. Эффективность поддерживающей терапии леналидомидом демонстрируется в условиях реальной клинической практики. Мета-анализ эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по результатам основных клинических исследований представлен на рисунке 1.

Отчеты из американского неинтервенционного, проспективного реестра, включающего более 3000 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой из 250 академических, государственных и общественных центров, показали, что поддерживающая терапия леналидомидом после аутологичной трансплантации стволовых клеток приводит к улучшению выживаемости без прогрессирования (медиана 54,5 против 30,4 месяцев, HR = 0,58) и общей выживаемости (3-летняя выживаемость: 85% против 70%; HR = 0,45) по сравнению с отсутствием поддерживающей терапии [33, 34], и что поддерживающая терапия не оказывает негативно-го влияния на качество жизни больных [35]. Анализ

A. PFS



B. OS

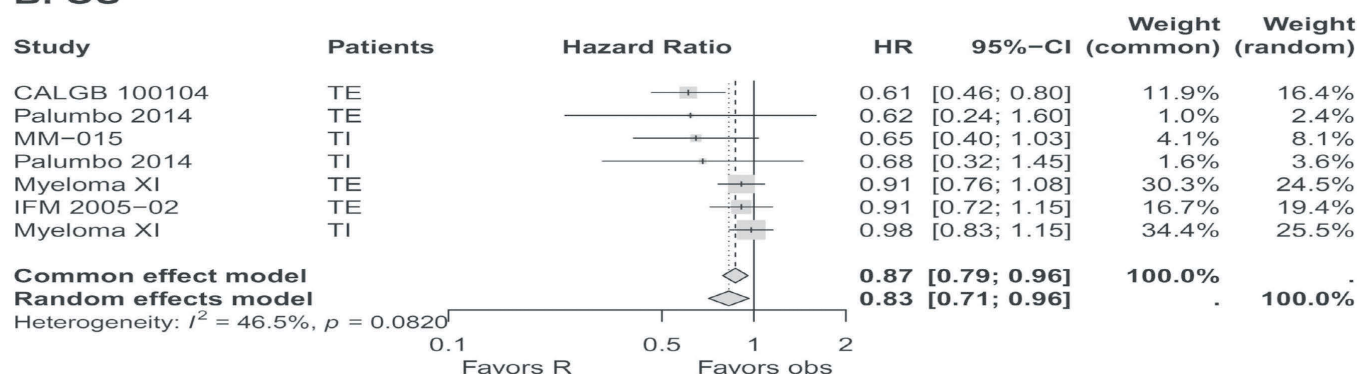


Рисунок 1. Мета-анализ эффективности поддерживающей терапии леналидомидом в сравнении с группой наблюдения по результатам различных исследований (цит. по [4]).

Примечание. А – PFS: выживаемость без прогрессии; В – OS: общая выживаемость; TI – пожилые пациенты, не подходящие для АутоТГСК; TE – больные ММ, получившие АутоТГСК; Common effect model – модель общего эффекта; Random effect model – модель случайного эффекта; Favours – польза

данных реальной клинической практики из клинки Мейо (леналидомид против отсутствия поддерживающей терапии: медиана ВВП 37 мес. против 28 мес., HR = 0,48) [36] и Онкологического центра Принцессы Маргарет в Торонто (медиана ВВП 41,7 мес. при поддерживающей терапии леналидомидом) [37], отразил результаты эффективности клинических исследований, но ценой некоторого ухудшения переносимости: 17% и 13% пациентов, которые соответственно прекратили лечение из-за токсичности, а 70% потребовалось снижение дозы [37].

Рекомендации ЕНА и EMN, российские клинические рекомендации считают леналидомид стандартным методом поддерживающей терапии при ВДММ после АутоТГСК [1, А].

Ингибиторы протеасомы

Применение ингибиторов протеасомы (ИП) для поддерживающей терапии чаще встречается у пациентов с высоким цитогенетическим риском [7]. Первоначальная идея применить ИП в поддерживающей терапии возникла в ходе фазы III исследования NOVON- 65/GMMG- HD4. Пациенты получали либо 3 курса индукции винкристином, адриамицином

и дексаметазоном (VAD) с последующей АутоТГСК (одиночная или двойная) и поддерживающей терапией талидомидом, либо 3 цикла индукции бортезомибом, адриамицином и дексаметазоном (PAD) с последующей АутоТГСК (одиночная или двойная) и поддерживающей терапией бортезомибом в течение 2 лет. При медиане наблюдения 41 мес., медиана ВВП была больше в группе пациентов, получавших в индукции программу PAD + бортезомиб, чем VAD + талидомид (медиана 35 vs 28 мес.; $p = 0,002$). Улучшены показатели ВВП и ОВ у больных с делецией 17p13 (медиана ВВП в группе с поддержкой бортезомибом составила 22 мес., талидомидом – 12 мес.; $p = 0,01$). Медиана общей выживаемости при наблюдении в течение 54 мес. не достигнута при поддержке бортезомибом и составила 24 мес. при поддержке талидомидом ($p = 0,003$). Однако долгосрочная ОВ в течение 96 месяцев была аналогичной: 45% у пациентов, получавших талидомид, и 48% ($p = 0,24$) пациентов, получавших поддерживающую терапию бортезомибом. Возможно, это связано с тем, что индукционная терапия в этом исследовании не была одинаковой в двух группах лечения (PAD по срав-

нению с VAD соответственно) [38]. Тем не менее это исследование привлекло к себе внимание тем, что долгосрочное лечение бортезомибом, по-видимому, преодолело неблагоприятное воздействие del(17p). Так, 8-летняя общая выживаемость при поддерживающей терапии бортезомибом в этой подгруппе больных составила 52% против 54% у пациентов без этой цитогенетической аномалии. Правда, совершенно иная ситуация наблюдалась в случае выявления других цитогенетических аномалий высокого риска – t(4;14) и амплификации 1q21 [38]. Возможно, это было ассоциировано с дополнительной субклональной гетерогенностью, что свидетельствует о необходимости комбинированных стратегий непрерывной терапии у пациентов с высоким риском ММ. В то же время, при назначении бортезомиба в индукционной терапии пациентам с ВДММ, выживаемость больных промежуточного риска оказалась сходной с таковой стандартного риска [39].

По результатам исследования UPFRONT III фазы, поддерживающая терапия бортезомибом, после индукции первичной ММ, в целом переносилась удовлетворительно. В это исследование были включены пациенты с ВДММ, не являющиеся кандидатами на АутоТГСК. Пациенты были рандомизированы 1:1:1 для получения в течение 24 недель восьми 21-дневных циклов индукции VD, VTD или VMP. Результаты показывают, что ответы, включая ПО и $\geq$ охЧО, улучшились после назначения поддерживающего лечения бортезомибом во всех группах больных [40]. После медианы наблюдения 42,7 мес. медиана выживаемости без прогрессирования при VD, VTD и VMP составила 14,7, 15,4 и 17,3 мес. соответственно, а медиана общей выживаемости – 49,8, 51,5 и 53,1 мес., то есть без существенных различий между методами лечения. Общий уровень ответов составил 73% (VD), 80% (VTD) и 70% (VMP). Интересный факт: триплеты VTD и VMP не имели преимуществ перед дуплетом VD у пациентов, не подходящих для АутоТГСК. Нежелательные явления (НЯ) были более частыми среди больных, получавших VTD, чем VD или VMP. Наиболее распространенным нежелательным явлением была периферическая нейропатия: VD – 50%; VTD – 60%; VMP – 47%.

В ретроспективном одноцентровом анализе из клиники Мейо поддержка бортезомибом после АутоТГСК продемонстрировала преимущество ВБП в реальных условиях у пациентов с высоким риском [41], что, безусловно, увеличивает шансы бортезомиба при выборе варианта поддерживающей терапии. Между тем, необходимость парентерального введения и профиль токсичности бортезомиба (в первую очередь, частое развитие периферической нейропатии) являются ограничительным фактором для длительного использования бортезомиба в клинической практике [42].

Таким образом, монотерапия бортезомибом включена в список поддерживающей терапии на

основании результатов исследований NOVON и UPFRONT. Однако изолированная польза монотерапии бортезомибом в рамках поддерживающей терапии не доказана. Поэтому, учитывая наличие других вариантов поддерживающей терапии у больных после АутоТГСК, члены комиссии NCCN (версия 1.2025) по лечению множественной миеломы отнесли монотерапию бортезомибом к категории «применима при определенных обстоятельствах», например, если пациент не переносит леналидомид из-за токсичности [43]. Для пациентов, которым не показана АутоТГСК, как правило, основная терапия продолжается до прогрессирования заболевания, со снижением интенсивности терапии или изменением дозы и продолжительности лечения в зависимости от ответа на лечение и токсичности.

Второй ингибитор протеасомы, **карфилзомиб**, оценивался лишь в нескольких исследованиях поддерживающей терапии. В исследовании FORTE [44] пациенты, кандидаты на АутоТГСК, были рандомизированы на 3 группы: одна группа больных получила 4 цикла карфилзомиба-леналидомида-дексаметазона (KRd) с последующей трансплантацией и в дальнейшем еще 4 цикла KRd; вторая группа больных получила 12 циклов KRd; третья группа 4 цикла карфилзомиба-циклофосфамида-дексаметазона (KCd) с последующей АутоТГСК и переводом на 4 цикла KCd. Затем пациенты были распределены на поддерживающую терапию карфилзомибом плюс леналидомид (KR) или только леналидомид. В общей сложности 356 пациентов перешли в фазу поддерживающей терапии. После медианы наблюдения 37,3 мес. 3-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 75% (95% CI: 68%–82%) в группе поддерживающей терапии KR против 65% (95% CI: 58%–72%) среди пациентов, получавших только леналидомид (HR = 0,64, 95% CI: 0,44–0,94; p = 0,023). У пациентов с высоким риском, по крайней мере с t(4;14), t(14;16) или del(17p), значимой пользы не выявлено, вероятно, из-за небольшого количества больных, а в некоторых случаях, отсутствия данных. У пациентов с ≥ 2 хромосомными aberrациями 3-летняя ВБП составила 67% в группе с KR и 42% при поддерживающей терапии леналидомидом [45]. Трехлетняя ОБ была аналогичной в группах больных (94% против 90%).

Исследование ATLAS сравнивало эффективность триплета KRd с применением одного агента леналидомида у 180 пациентов после выполнения АутоТГСК [46]. При медиане наблюдения 33,8 мес. медиана ВБП составила 59,1 мес. в группе больных, получавших трехкомпонентную комбинацию KRd против 41,4 мес. в группе больных с одним только леналидомидом (HR = 0,51, 95% CI: 0,31–0,80; p = 0,012), что свидетельствует о снижении риска прогрессирования заболевания или смерти на 49%. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались у 30% пациентов, получавших KRd, и у 22%

пациентов, получавших только леналидомид.

На основании результатов исследований FORTE и ATLAS эксперты NCCN (версия 1.2025), перевели карфилзомиб/леналидомид из категории «полезен при определенных обстоятельствах» в категорию «другие рекомендуемые схемы» [43].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы III TOURMALINE-MM3, еще один ингибитор протеасомы **иксазомиб** назначался в поддерживающей терапии пациентам с ММ в посттрансплантационном периоде [47]. Пациентов рандомизировали в соотношении 3:2 для получения либо иксазомиба, либо плацебо в форме капсул не позднее, чем через 115 дней после проведения трансплантации. Рандомизацию стратифицировали по схеме индукционной терапии, стадии по ISS до начала индукционной терапии (I по сравнению с II или III) и ответу на лечение после трансплантации (полный ответ или очень хороший/частичный ответ по сравнению с частичным ответом) при скрининге. Иксазомиб назначали внутрь в дозе 3 мг, или соответствующее плацебо, в 1, 8 и 15 дни 28-дневных циклов. Если в течение первых четырех циклов пациент удовлетворительно переносил лечение, с 5 цикла дозу препарата увеличивали до 4 мг. Пациенты продолжали лечение до 24 мес. (эквивалентно 26 циклам) или до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

После медианы наблюдения 31 мес. иксазомиб снизил риск прогрессирования или смерти на 28% (медиана ВВП = 26,5 мес. [95% CI: 23,7–33,8] против 21,3 мес. [95% CI: 18,0–24,7]). Однако абсолютный прирост ВВП составил 5,3 мес., что значительно меньше, чем при использовании леналидомида в аналогичных условиях [47]. Кроме того, после 64 мес. последующего наблюдения положительного влияния на ОВ не было выявлено [48].

При тщательном анализе результатов в выделенных подгруппах больных обнаружено увеличение ВВП при использовании иксазомиба по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте ≥ 60 лет ($p = 0,012$) и пациентов с ММ III стадии по ISS до начала индукции ($p = 0,047$). В группе пациентов с высоким цитогенетическим риском доля пациентов, достигших медианы беспрогрессивной выживаемости через 24 месяца, была численно выше при применении иксазомиба, чем плацебо (46% vs 24%). На момент включения в исследование у большинства пациентов статус МОБ был положительным; доли пациентов с положительным или отрицательным МОБ-статусом, были сопоставимы между группами лечения. Среди участников с положительным статусом МОБ 12% пациентов в группе иксазомиба и 7% пациентов в группе плацебо достигли отрицательного статуса в период поддерживающей терапии [26]. 50% пациентов завершили максимальную продолжительность терапии, 7% прекратили лечение из-за токсично-

сти и 36% – из-за прогрессирующего заболевания. СНЯ наблюдались у 27% в группе с иксазомибом и у 20% в группе плацебо. Показатели ВПЗН были схожи (3%) в обеих группах [47].

Эксперты NCCN (версия 1.2025), отнесли иксазомиб к категории «полезен при определенных обстоятельствах» в группе пациентов, получивших АутоТГСК [43].

В исследовании фазы III TOURMALINE-MM4 (NCT02312258) оценивали поддерживающую терапию препаратом иксазомиб у пациентов с ВДММ, которым не проводилась АутоТГСК [49]. Согласно полученным результатам, при медиане наблюдения равной 21,1 мес. медиана ВВП с момента рандомизации (в группах больных ММ, получавших поддерживающую терапию иксазомибом или плацебо) составила 17,4 мес. и 9,4 мес. ($HR = 0,659$; 95% CI: 0,542–0,801; $p < 0,001$). Иксазомиб снизил риск прогрессирования или смерти на 34,1%. Безусловно, необходимо обратить внимание на то, что клинические преимущества при применении иксазомиба наблюдались у пациентов с ISS-III ($HR = 0,695$; 95% CI: 0,499–0,967; $p = 0,030$) и пациентов в возрасте ≥ 75 лет ($HR = 0,738$; 95% CI: 0,537–1,014; $p = 0,060$). Более значимое увеличение ВВП отмечено у пациентов, достигших ПО или оХЧО до начальной терапии поддержки иксазомибом по сравнению с плацебо, в выделенных подгруппах с момента рандомизации (медиана ВВП 25,6 против 12,9 мес.; $HR = 0,586$; 95% CI: 0,449–0,765; $p < 0,001$).

Побочные эффекты ≥ 3 степени возникли у 36,6% против 23,2% пациентов. Прекращение лечения из-за НЯ было отмечено в 12,9% против 8,0%. Показатели новых первичных злокачественных опухолей (5,2% против 6,2%) и смертность в ходе исследования (2,6% против 2,2%) были схожими.

В исследовании NOVON-126 143 пациента после 9 циклов индукционной терапии, содержащей иксазомиб, талидомид и дексаметазон, были рандомизированы либо в группу поддерживающей терапии иксазомибом, либо в группу наблюдения. В общей сложности 78 пациентов были рандомизированы для поддерживающей терапии иксазомибом или плацебо [50]. Медиана ВВП составил 9,5 мес. у пациентов, получавших иксазомиб, и 8,4 мес. у тех, кто получал плацебо ($HR = 0,80$, CI: 0,45–1,34; $p = 0,39$). Медиана ОВ не была достигнута и значительно улучшилась после длительного наблюдения. Через 36 месяцев общая выживаемость составила 82% (95% CI: 65–91%) в группе, получавшей иксазомиб, по сравнению с 73% (CI: 56–85%) в группе, получавших плацебо. Через 60 месяцев эти показатели составили 71% (CI: 54–83%) и 31% (CI: 16–47%) соответственно [51]. Исход был зависим от цитогенетического риска. Возраст > 75 лет и слабость были ассоциированы с более низкой двухлетней ОВ (73% против 90% ≤ 75 лет, $p = 0,002$; 74% против 89%–90% для ослабленных/хрупких, $p = 0,08$). Поддержка ик-

сасомибом хорошо переносилась, с сопоставимой ВБП у пожилых, хрупких и сохранных пациентов. Авторы заключают, что после длительной поддерживающей терапии иксазомибом наблюдалось увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо за счет снижения смертности от миеломы, что нельзя однозначно объяснить различиями в количестве и типе последующих курсов терапии. Хотя ВБП2 для иксазомиба составила 39,8 мес. (CI: 28,8-59,9) а в группе плацебо – 28,7 мес. (CI: 22,8-43,2), статистически значимая разница достигнута не была (HR для иксазомиба был равен 0,69, 95% CI: 0,41-1,18; $p = 0,18$).

Дополнительные исследования оценивали применение в поддерживающей терапии иксазомиба в сочетании с существующими препаратами. Вызывает интерес исследование, в котором была поставлена цель – установить безопасность и эффективность применения леналидомида в сочетании с иксазомибом после АутоТГСК [52]. В исследование включались пациенты с ВДММ через 60-180 дней после инфузии стволовых клеток. Больным был назначен леналидомид (начальная доза 10 мг/сутки перорально в течение 28 дней с возможностью увеличения дозы до 15 мг после трех циклов) и иксазомиб по 3 мг (48 пациентов) или 4 мг (16 пациентов) перорально 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. В результате у 48,4% пациентов наблюдалось отчетливое улучшение всех показателей по сравнению с их исходным ответом: переход от ЧО до охЧО; от ЧО до строгого ПО /ПО; от охЧО до строгого ПО/ПО.

Что касается выживаемости, то установлено, что медиана ВБП для всех пациентов составила 73,3 мес. (95% CI: 59,9 мес. – не достигнуто) с 5-летней ВБП равной 61,4% (95% CI: 49,9-75,5). Медиана ВБП у пациентов со стандартным цитогенетическим риском не была достигнута, а 5-летняя составила 69% (95% CI: 57-85). Однако у пациентов с высоким цитогенетическим риском указанные показатели были ниже. Наиболее частыми гематологическими НЯ ≥ 3 степени, были нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения и анемия, а негематологическими – легочная инфекция, диарея, макулопапулярная сыпь, усталость, тошнота. Снижение дозы леналидомида произошло у 52% пациентов.

Таким образом, результаты применения в поддерживающей терапии леналидомида в сочетании с иксазомибом показали лучшую, чем ожидалось, медиану ВБП по сравнению с поддерживающей терапией только леналидомидом.

Анти-CD38 моноклональные антитела

В исследовании CASSIOPEIA оценивали эффективность поддерживающей терапии анти-CD38 моноклонального антитела **даратумумаба** в сравнении с группой больных, находящихся только под наблюдением, у пациентов, ранее рандомизированных либо на даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон (DaraVtd), либо на терапию Vtd [53]. В

этом исследовании режим DaraVtd или Vtd был назначен в качестве режима индукции перед АутоТГСК и последующей консолидации этими же схемами. Затем больным, у которых был достигнут частичный ответ или лучше, назначена поддерживающая терапия даратумумабом 16 мг/кг каждые 8 недель (1 группа, $n = 442$) до 2 лет или пациенты только наблюдались (2 группа, $n = 444$) (1:1).

Поддерживающая терапия даратумумабом значительно продлила ВБП (медиана не достигнута против 45,8 мес.; HR = 0,49, 95% CI: 0,40-0,59; $p < 0,0001$). Преимущество было отмечено даже у пациентов, которые ранее получали даратумумаб (ВБП не достигнута против 72,1 месяца; HR = 0,76, 95% CI 0,58-1,00; $p = 0,048$), хотя эффект был более выраженным у пациентов, ранее не получавших даратумумаб (медиана ВБП не достигнута по сравнению с 32,7 мес.; HR = 0,34, 95% CI: 0,26-0,44; $p < 0,0001$) [53]. Показатели МОБ-негативности были самыми высокими у пациентов, получавших даратумумаб и во время индукции, и во время поддерживающей терапии (65,1%), ниже у пациентов, получавших даратумумаб только во время индукции (58,1%) или только во время поддерживающей терапии (53,5%), и самые худшие значения МОБ зарегистрированы у пациентов, не получавших даратумумаб (36,3%).

Более показательны результаты двух рандомизированных исследований III фазы PERSEUS [54] и GRIFFIN [55], которые предоставили убедительные доказательства высокой эффективности новой схемы поддерживающей терапии – даратумумаб в сочетании с леналидомидом (DaraR). Причем в обоих исследованиях сделан акцент на значительную пролонгацию ВБП в том случае, когда даратумумаб был включен в индукционную, консолидирующую и поддерживающую терапию.

В исследовании PERSEUS [54] в общей сложности были рандомизированы (1:1) 709 пациентов. В качестве индукции больным было назначено подкожное введение даратумумаба в сочетании с VRd (4 цикла DaraVRd) с последующей АутоТГСК и 2 циклами консолидирующей терапии DaraVRd. Далее больные переводились на поддерживающую терапию DaraR (группа DaraVRd). Вторая группа (группа VRd) получала индукцию VRd (4 цикла), АутоТГСК и консолидацию VRd с последующей поддержкой леналидомидом. Пациенты в группе DaraVRd при достижении и сохранении устойчивого МОБ-негативного статуса в течение 12 месяцев (порог чувствительности 10^{-5} или ниже), получали поддержку DaraR в течение 2 лет, а затем переводились на леналидомид до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности; все остальные пациенты в этой группе получали DaraR до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В группе VRd больные в качестве поддержки получали только леналидомид до прогрессирования. При медиане наблюдения 48 мес. прогрессирование заболевания или смерть

наблюдались у 14,1% в группе Dara-VRd и 29,1% в группе VRd. 4-летняя ВБП составила 84,3% против 67,7% в группах DaraVRd и VRd соответственно. Процент пациентов с полным ответом или лучше был выше в группе Dara-VRd, чем в группе VRd (87,9% против 70,1%, $p < 0,001$), как и процент пациентов с МОБ-отрицательным статусом (10^{-5}) (75,2% против 47,5%, $p < 0,001$). Устойчивый МОБ-отрицательный ответ ≥ 12 мес. составил 64,8% и 29,7 % ($p < 0,0001$) соответственно

В критериях 2016 года МОБ-негативность костного мозга определялась как отсутствие злокачественных плазматических клеток в 100 000 ядерных клетках костного мозга (порог чувствительности составляет $< 10^{-5}$). Новые данные свидетельствуют о том, что более низкие значения (например, 10^{-6}) обеспечивают лучший прогноз, чем стандартное определение. По результатам исследования PERSEUS, МОБ-отрицательный полный ответ при пороге чувствительности 10^{-6} в группе DaraR составил 65,1%, а в группе с монорежимом леналидомидом – 32,2 % ($p < 0,0001$). Польза в группе DaraR не вызывала сомнений и была постоянной почти во всех группах риска, включая пациентов с цитогенетическими нарушениями. Только в подгруппе пациентов с абберациями высокого риска ≥ 2 [56] и в возрасте 65 лет и старше явного преимущества не наблюдалось (HR = 0,97, 95% CI: 0,52–1,81).

В клиническом исследовании GRIFFIN [55] дизайн был аналогичным дизайну исследования PERSEUS. Пациенты (1:1) получали 4 цикла D-RVd или RVd, АутоТГСК, два цикла консолидации D-RVd или RVd и поддерживающую терапию: прием леналидомида (10 мг в 1–21-й дни) с даратумумабом (DaraR) или без него (16 мг/кг в/в каждые 4 или 8 недель или 1800 мг подкожно ежемесячно) соответственно, в течение 2 лет. По результатам исследования квадриплет Dara-VRd улучшил показатель строгого полного ответа (67% против 48%; HR = 2,18, 95% CI: 1,22–3,89; $p = 0,0079$) и 4-летнюю ВБП (87,2% против 70%) по сравнению с VRd (70,0%, HR = 0,45; 95% CI: 0,21–0,95; $p = 0,032$). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп больных ($p = 0,84$). Однако после 2 лет поддерживающей терапии Dara-R или леналидомидом частота достижения МОБ(-) была выше в группе DaraRVd по сравнению с RVd (64% против 30%). У 44% пациентов, получавших DaraRVd, наблюдалась стойкая МОБ(-) в течение 12 месяцев и более, по сравнению с 14% пациентов в группе RVd.

Цитопении чаще встречались при терапии на основе даратумумаба, тогда как СНЯ были несколько чаще у пациентов с VRd (52% против 46%). Следует отметить, что объединенный анализ пожилых пациентов (≥ 65 лет) в исследованиях PERSEUS и GRIFFIN показал тенденцию к улучшению ВБП в группе Dara-VRd (HR = 0,56, 95% CI: 0,30–1,01) с последующим назначением поддерживающей терапии Dara-R [55].

Поскольку даратумумаб вводился непрерывно на протяжении всего лечения в обоих исследованиях PERSEUS и GRIFFIN, что исключает возможность выводов о дополнительной ценности поддерживающей терапии даратумумабом, был проведен анализ с использованием данных отдельных пациентов после консолидации, для оценки влияния даратумумаба-леналидомида (Dara-R) по сравнению с поддерживающей терапией леналидомидом. Было подтверждено преимущество Dara-R в обоих исследованиях: PERSEUS (HR = 0,39, 95% CI: 0,27–0,57; $p < 0,001$) и GRIFFIN (HR = 0,47, 95% CI: 0,21–1,05; $p = 0,067$) [4].

В исследовании CEPHEUS сравнивали эффективность 8 циклов Dara-VRd или VRd с последующим применением Dara-Rd или Rd до прогрессирования заболевания у пациентов, не подходящих для АутоТГСК [57]. При медиане наблюдения 58,7 мес. частота МОБ-отрицательности при пороге чувствительности 10^{-5} (первичная конечная точка) составила 60,9% при применении Dara-VRd против 39,4% при применении VRd (HR = 2,37, 95% CI: 1,58–3,55; $p < 0,0001$). Устойчивая МОБ-отрицательность (≥ 12 месяцев) была значительно выше при применении Dara-VRd с последующей поддержкой DaraR по сравнению с VRd и поддержкой леналидомидом (48,7% против 26,3%; $p < 0,0001$). Риск прогрессирования заболевания или смерти был на 43% ниже при применении Dara-VRd по сравнению с VRd (HR = 0,57, 95% CI: 0,41–0,79; $p = 0,0005$).

Преимущества DaraR хорошо документированы в исследовании AURIGA, в котором оценивали Dara-R в сравнении с леналидомидом (R) в поддерживающей терапии у 200 пациентов с ВДММ, достигших очень хорошего частичного ответа или лучше ($\geq \text{ох}40$), сохраняющегося в течение 6 мес. после выполненной АутоТГСК, МОБ-положительных и ранее не получавших анти-CD38 моноклональные антитела [58]. Поддерживающая терапия проводилась до 36 циклов. Показатель МОБ-отрицательности через 12 месяцев на уровне 10^{-5} (первичная конечная точка) был значительно выше при применении Dara-R (50,5% против 18,8% ($p < 0,0001$)). Устойчивый показатель МОБ-отрицательности ≥ 12 месяцев (29,3% против 7,9%) также улучшился в группе Dara-R, что указывало на большую глубину и устойчивость ответа при применении Dara-R [59]. При медиане наблюдения 32,3 мес. Dara-R продолжал демонстрировать лучшие результаты, включая более высокую смену МОБ (+) на МОБ (-) (60,6% против 27,7%; HR = 4,12, 95% CI: 2,26–7,52; $p < 0,0001$) и более высокую частоту полного ответа (75,8% против 61,4%; HR = 2,00, 95% CI: 1,08–3,69; $p < 0,0255$). Расчетный показатель ВБП показал, что Dara-R предпочтительнее леналидомида (HR = 0,53, 95% CI: 0,29–0,97) (на 30 мес. 82,7% против 66,4%) [30]. Статистический анализ с использованием нескольких показателей высокого риска, включая самую последнюю модель,

опубликованную Международным обществом миеломы (IMS) совместно с Международной рабочей группой по миеломе [60], подтвердил более высокие показатели конверсии МОБ у пациентов с высоким риском ММ, получающих Dara-R. Это исследование продемонстрировало возможность применения даратумумаба не только в индукции/консолидации, но и в поддерживающей терапии. Связанные с лечением НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 99,0% пациентов в обеих группах лечения. НЯ степени 3 и 4 наблюдались у 74,0% пациентов в группе Dara-R и у 67,3% пациентов в группе R.

В одноцентровом исследовании (NCT04497961), результаты которого были доложены на конференции ASH 2025 [61], сравнивалось применение даратумумаба (1800 мг еженедельно в циклах 1–2, каждые 2 недели в циклах 3–6 и каждые 4 недели в циклах 7–36) с поддерживающей терапией леналидомидом (10 мг в дни 1–21 28-дневного цикла) в течение 36 циклов. В исследование были включены 89 пациентов, достигших очень хорошего частичного ответа или лучшего результата после индукционной терапии, с аутологичной трансплантацией стволовых клеток или без нее. Первичной конечной точкой было качество жизни, связанное со здоровьем, оцениваемое с использованием инструмента EORTC QLQ-C30. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, минимальную остаточную болезнь, выживаемость без прогрессирования и токсичность. Согласно представленным данным, показатели качества жизни постепенно улучшались, начиная с исходного значения 72, на 0,18 балла в месяц, без существенной разницы между группами. Показатели полного ответа или лучше (82,2% против 68,2%) и отрицательного результата МОБ (57,5% против 55,26%) были численно выше в группе даратумумаба, хотя исследование не было рассчитано на сравнение эффективности. Выживаемость без прогрессирования заболевания через 24 мес. с начала поддерживающей терапии была схожей между группами больных, получавших только даратумумаб или только леналидомид (78,9% против 79,5%). Авторы пришли к выводу, что поддерживающая терапия даратумумабом в качестве монотерапии по эффективности сопоставима с леналидомидом и поэтому является привлекательной альтернативой при выборе поддерживающей терапии.

На основании результатов III фазы исследования PERSEUS и II фазы исследования GRIFFIN экспертная группа NCCN перевела применение даратумумаба/леналидомидом (DaraR) в качестве варианта поддерживающей терапии из категории «Полезно в определенных обстоятельствах» в категорию «Другие рекомендуемые схемы лечения» [43].

Согласно обновленным рекомендациям Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) и Европейской сети миеломы (ЕМН) для повседнев-

ной клинической практики по диагностике и лечению больных с впервые диагностированной множественной миеломой [2], леналидомид считался единственным стандартным методом поддерживающей терапии после АутоТГСК у всех пациентов с ММ [I, A]. На основе результатов исследования PERSEUS, добавление даратумумаба к леналидомиду увеличило выживаемость без прогрессирования, этот дууплет является новым стандартом поддерживающей терапии [I, A].

Мета-анализ эффективности поддерживающей терапии даратумумабом по результатам основных клинических исследований представлен на рисунке 2.

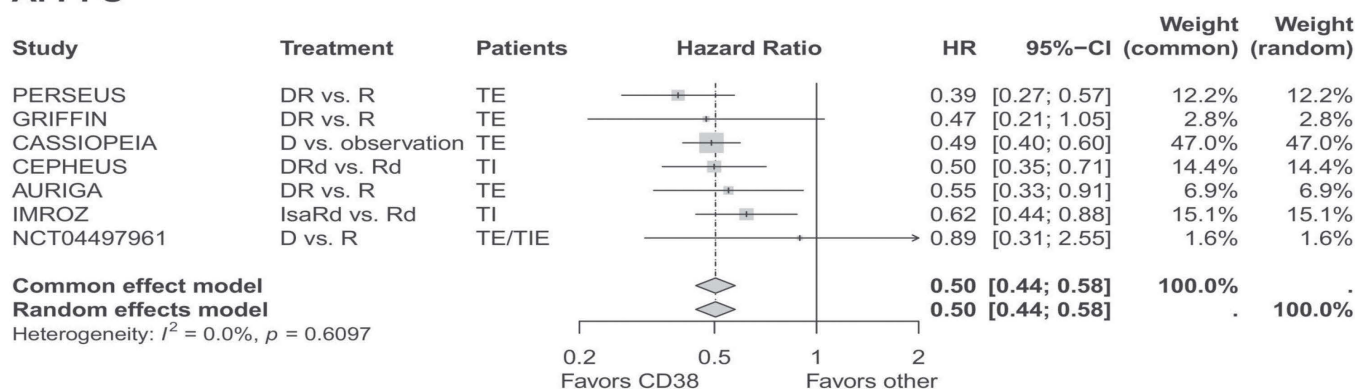
Кроме даратумумаба в поддерживающей терапии пытались использовать второе анти-CD38 моноклональное антитело – **изатуксимаб**.

В исследовании IMROZ 446 пациентов в возрасте 18–80 лет, не подходящих для АутоТГСК, были рандомизированы на две группы: 1) индукционная терапия, содержащая четыре 42-дневных цикла квадриплета Isa-VRd (изатуксимаб-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон) с последующим переводом больных на непрерывную терапию дууплетом Isa-Rd (до 18 циклов), исследуемая группа; 2) с последующим переводом больных на непрерывную терапию по схеме Rd, контрольная группа [62]. При медиане наблюдения 59,7 мес. расчетная выживаемость без прогрессирования составила 63,2% в группе Isa-VRd по сравнению с 45,2% в группе VRd (HR = 0,60, 95% CI: 0,41–0,88; $p < 0,001$). Процент пациентов с полным ответом или лучшим результатом был значительно выше в группе Isa-VRd, чем в группе VRd (74,7% против 64,1%, $p = 0,01$), как и процент пациентов с отрицательным статусом МОБ и с полным ответом (55,5% против 40,9%, $p = 0,003$). Новых сигналов безопасности при применении Isa-VRd не наблюдалось. Частота СНЯ во время лечения и частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, были схожи в обеих группах.

Весьма примечательны результаты исследования III фазы GMMG-HD7, которое включало пациентов с ВДММ, являющихся кандидатами на АутоТГСК, и состояло из двух частей (две последовательные рандомизации) [63]. В этом исследовании также применялось анти-CD38 моноклональное антитело – изатуксимаб (Isa).

В части 1 пациенты рандомизированы в соотношении 1:1. В качестве индукционной терапии одна группа пациентов ($n = 329$) получила три 6-недельных цикла стандартной схемы RVd. Пациентам второй группы ($n = 331$) дополнительно был назначен изатуксимаб по 10 мг/кг внутривенно один раз в день на 1-й, 8-й, 15-й, 22-й и 29-й дни 1-го цикла и на 1-й, 15-й и 29-й дни 2-го и 3-го циклов (Isa-RVd). После завершения индукционной терапии у всех пациентов выполнена мобилизация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и проведена

A. PFS



B. OS

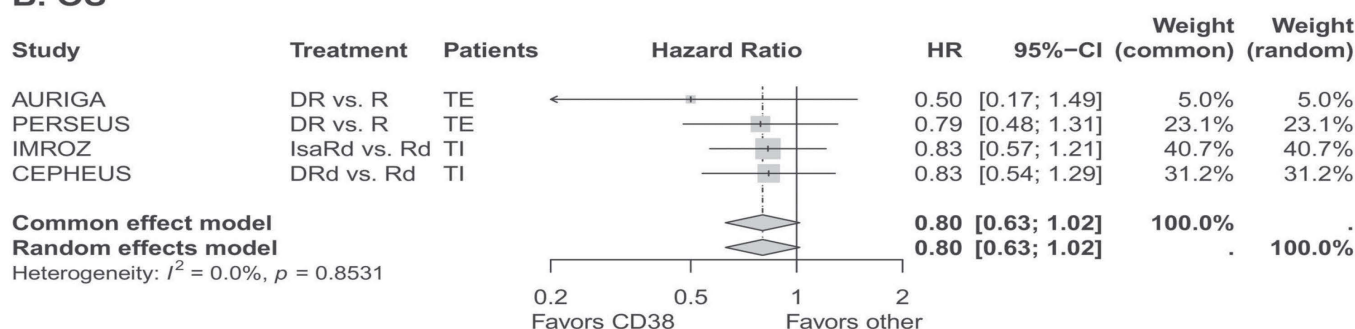


Рисунок 2. Мета-анализ эффективности поддерживающей терапии анти-CD38 моноклональными антителами (D-даратумумаб, Isa-изатуксимаб) в сравнении с другими препаратами (R-леналидомид, d-дексаметазон) по результатам различных исследований (цит. по [4]).

Примечание. А – PFS: выживаемость без прогрессии; В – OS: общая выживаемость; TI – пожилые пациенты, не подходящие для АутоТГСК; TE – больные ММ, получившие АутоТГСК; Common effect model – модель общего эффекта; Random effect model – модель случайного эффекта; Favours – польза

одна или две АутоТГСК. В части 2 (2 рандомизация) пациентам назначена поддерживающая терапия леналидомидом в монорежиме или в комбинации с изатуксимабом (Isa-R).

В результате пациенты группы Isa-RVd получили неоспоримые преимущества по частоте достижения ПО и МОБ(-) статуса перед группой больных, находившихся на RVd. Выживаемость без прогрессирования с старта поддерживающей терапии была значительно выше среди пациентов с МОБ-негативностью по сравнению с МОБ-положительными (HR=0,41, 95% CI: 0,25–0,65; $p < 0,001$). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования с момента начала поддерживающей терапии составила 90 % (95 % CI: 86–94 %) в группе, получавшей Isa-RVd, и 77 % (95 % CI: 72–83 %) в группе, получавшей RVd. Между тем, 18-недельная индукционная терапия по схеме Isa-RVd с последующей трансплантацией привела к более высоким показателям МОБ-отрицательного (10^{-5}) ответа, что увеличило ВБП по сравнению с RVd независимо от поддерживающей терапии у пациентов с ВДММ. Пациенты в обеих группах с МОБ-негативным статусом имели аналогичную ВБП ($p = 0,77$) [63].

Другие лекарственные препараты в поддерживающей терапии

В исследовании GMMG-HD6 (фаза 3) изучалось влияние добавления элутумаба (моноклональное IgG1 антитело, которое специфически связывается с белком SLAMF7) к бортезомибу-леналидомиду-дексаметазону (E-VRd) во время индукционной терапии и к леналидомиду (ER) во время поддерживающей терапии у 555 пациентов с ВДММ, подходящих для АутоТГСК [64]. Пациенты были рандомизированы на четыре группы: индукционная терапия Rd с последующей поддерживающей терапией леналидомидом, индукционная терапия VRd с последующей поддерживающей терапией элутумабом-леналидомидом (E-R), индукционная терапия E-Rd с последующей поддерживающей терапией леналидомидом и индукционная терапия E-VRd с последующей поддерживающей терапией E-R. Пациентам выполняли трансплантацию после четырех циклов индукции и двух циклов консолидации по той же схеме, которая применялась ранее. Поддерживающая терапия проводилась в течение 2 лет. Результаты показали отсутствие различий в ВБП и ОБ после 49

месяцев наблюдения. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69% (95% CI: 61-77), 69% (CI: 61-76), 66% (CI: 58-74), и 67% (CI: 59-75) для пациентов, получавших RVd/R, RVd/E-R, E-RVd/R и E-RVd/E-R, соответственно. Добавление элутузумаба к индукционной терапии VRd или консолидирующей терапии и поддерживающей терапии леналидомидом у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым показана трансплантация, не принесло клинической пользы. Терапия с применением элутузумаба может быть рекомендована пациентам с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

Австралийско-Новозеландская исследовательская группа по миеломе оценила, эффективность сочетания **селинексора** (ингибитора ядерного экспорта) с леналидомидом в качестве поддерживающей терапии в сравнении с леналидомидом после выполнения больным АутоТГСК [65]. Исследование планировало включить 290 пациентов, но было досрочно прекращено после того, как анализ 149 пациентов показал отсутствие различий в выживаемости без прогрессирования заболевания между двумя группами. Показатели выживаемости без прогрессирования заболевания через 30 месяцев составили 67% (95% CI: 49%–79%) при применении леналидомида и 71% (95% CI: 57%–81%) при применении селинексора-леналидомида (SR). Не было выявлено преимуществ в выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с делецией (17p) (HR = 1,06, 95% CI: 0,54–2,09; p = 0,87) или любыми цитогенетическими нарушениями высокого риска (HR = 0,68, 95% CI: 0,15–3,03; p = 0,61). Средняя относительная интенсивность дозы (СОИНД) леналидомида была ниже в группе с применением SR (68%) по сравнению с монотерапией леналидомидом (81%; p = 0,003), в то время как средняя (СОИНД) селинексора составляла 55%. Побочные эффекты 3-й ст. и выше были более частыми в группе пациентов с применением SR по сравнению с монотерапией леналидомидом (85% против 45%; p < 0,001). Хотя частота полных ответов была выше при применении SR, но при этом повысилась токсичность, включая большее количество инфекций, цитопений и желудочно-кишечных побочных эффектов. Учитывая наличие альтернатив, селинексор вряд ли будет далее применяться в поддерживающей терапии. Селинексор является многообещающим препаратом, проявившим эффективность в комбинированных схемах при лечении больных с рецидивами/рефрактерными формами множественной миеломы [66].

Завершая обзор по поддерживающей терапии, следует отметить, что все еще остаются клинически важные вопросы, требующие ответа, касающиеся непрерывной терапии и поддерживающего лечения, такие как оптимальная продолжительность, режим дозирования, потенциальная роль оценки минимальной остаточной болезни в принятии решений

относительно продолжения лечения (и потенциально в качестве регуляторной конечной точки), а также наилучшие способы подбора продолжительности и интенсивности лечения с учетом возраста и состояния здоровья пациента для достижения наилучших результатов. Экспертная группа NCCN [43] считает, что схемы поддерживающей терапии подходят для пациентов, которые получили АутоТГСК, и классифицирует их как рекомендованные. Пациентам, которым не подходит АутоТГСК, продолжают первичную терапию до прогрессирования, при этом деэскалация терапии или изменение дозы и продолжительности следует производить в зависимости от реакции на лечение и токсичности, по мере необходимости.

На сегодняшний день продолжительность поддерживающей терапии остается предметом активных исследований и становится понятным, что продолжительность поддерживающей терапии зависит от множества факторов, в частности, от глубины ответа, устойчивого отрицательного результата МОБ, цитогенетического риска, предшествующей индукционной терапии, переносимости препаратов и доступности препаратов.

Имеющиеся сведения указывают на необходимость как минимум 2 лет поддерживающей терапии у пациентов с устойчивым глубоким ответом [1-3, 26, 67]. Клинические данные по поддерживающей терапии леналидомидом показывают сохранение эффекта до 3 лет, особенно у пациентов, которые остаются МОБ(+). У таких пациентов лечение может быть продлено, но эффект менее документирован. У пациентов с ультравысоким риском (включая пациентов с двумя или более хромосомными нарушениями высокого риска) длительная выживаемость без прогрессирования заболевания была отмечена в исследованиях GMMG-CONCEPT [68], OPTIMUM/MUKnine [69] и IFM 2018-04 [70], в которых применялась интенсифицированная терапия. Дополнительная польза от продолжения поддерживающей терапии более 2 лет, по-видимому, уменьшается у пациентов с устойчивым отрицательным статусом минимальной остаточной болезни, что предполагает, что продолжительность лечения должна быть индивидуализирована в соответствии со статусом МОБ и биологическим риском [71].

Несколько групп исследователей в настоящее время изучают потенциальные преимущества индивидуализированной стратегии, в которой продолжительность поддерживающей терапии подбирается в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни пациента, в частности, достижения устойчивой МОБ-отрицательности. В настоящее время МОБ-отрицательность при пороговом значении 10^{-5} в течение как минимум 12 мес., а в идеале 24 мес., является наиболее подтвержденным и клинически значимым прогностическим параметром исхода множественной миеломы [29]. Пациенты со стан-

дартным риском имеют низкий риск рецидива МОБ, что делает прекращение лечения разумным вариантом. Напротив, пациентам, которые остаются МОБ-положительными, и пациентам с ультравысоким риском обычно рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или непереносимости лечения. Возможно, у пациентов высокого риска прекращение лечения может быть рассмотрено при условии, что у них сохраняется отрицательный результат теста на МОБ при 10^{-5} в течение как минимум двух лет, поскольку риск рецидива МОБ через 5 лет ниже 10% [29]. С появлением новых препаратов и диагностических возможностей все большее внимание привлекает новая концепция терапии ММ, получившая название функционального излечения, т.е. устойчивое отсутствие измеряемой болезни в течение 5 лет и более после прекращения противоопухолевой терапии с сохранением приемлемого качества жизни пациента [72].

Заключение. Поддерживающая терапия после АутоТГСК является эффективным вмешательством, нередко способным увеличить и общую выживаемость. Следует обратить внимание на два режима лечения со значительным улучшением общей выживаемости: KR и Dara-R. Оба режима лечения являются наиболее перспективными поддерживающими методами лечения для улучшения общей выживаемости у пациентов, получивших АутоТГСК. Монотерапия леналидомидом в меньшей степени, но показала преимущество в выживаемости как у молодых, так и у пожилых пациентов. При применении KR, Dara-R и леналидомида в монотерапии, риск смерти больных ММ снизился на 55%, 40% и 16% соответственно. Эти преимущества наблюдались только у пациентов, получивших АутоТГСК.

Имеющиеся в настоящее время данные для Isa-Rd, не показали явного преимущества в выживаемости, а результаты поддерживающей терапии леналидомидом и преднизолоном, монотерапией иксазомибом и дуплетом Rd не оказали значимого влияния на общую выживаемость. Возможно, режим поддерживающей терапии, состоящий из леналидомида и иксазомиба, принесет дополнительную клиническую пользу пациентам с ММ после АутоТГСК. Худшие показатели выживаемости предполагаются при использовании в поддерживающей терапии E-Rd.

Данные о пациентах с цитогенетическими факторами высокого риска остаются ограниченными из-за небольшого размера выборки и дефицита исследований, содержащих подробный анализ подгрупп. По представленным в этом обзоре данным, схемы лечения Dara-R и KR улучшили выживаемость без прогрессирования на 74% и 66% соответственно. Среди пациентов со стандартным риском значительное увеличение выживаемости без прогрессирования наблюдалось при применении шести схем

(Dara-R, KR, леналидомид, даратумумаб, леналидомид и иксазомиб), при этом наибольшая польза снова наблюдалась при применении Dara-R и KR.

В клинической практике при выборе стратегии поддержания следует учитывать и сбалансировать потенциальные выгоды, риски нежелательных явлений, затраты и предпочтения пациента. В отличие от консолидации, которая используется исключительно после трансплантации, поддерживающее лечение или непрерывная терапия может применяться у пациентов, планируемых на трансплантацию, и пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию. Поэтому важно взвесить пользу длительной поддерживающей/непрерывной терапии против стоимости терапии, риска токсичности и побочных эффектов.

Ожидается, что проспективные исследования, основанные на анализе МОБ, позволят еще больше уточнить баланс между долгосрочным контролем заболевания и бременем лечения. Одним из таких исследований может стать DRAMMATIC (NCT04071457), в котором выделены 2 группы пациентов, получающие поддерживающую терапию Dara-R или леналидомид после индукционной терапии и АутоТГСК [73]. После 2 лет такой терапии пациенты с отрицательным результатом теста на минимальную остаточную болезнь повторно рандомизируются для продолжения или прекращения поддерживающей терапии, в то время как пациенты с положительным результатом теста на МОБ продолжают терапию. Лечение планируют продолжать до 7 лет с момента рандомизации для поддерживающей терапии, а последующее наблюдение до 15 лет.

В настоящее время проводятся несколько исследований, оценивающих новые методы лечения, включая биспецифические антитела, CelMoD, CAR-T-клетки и комбинации этих агентов с уже существующими методами терапии, для использования в поддерживающей терапии, что вселяет надежду на более глубокие и устойчивые ответы и, в конечном итоге, на устранение злокачественных клонов и/или усиление микроокружения костного мозга для повышения иммунного надзора. Данные, представленные в этом обзоре, и широкий спектр текущих исследований 3-й фазы вселяют надежду на то, что дальнейшие улучшения выживаемости пациентов будут достигнуты благодаря долгосрочным подходам к лечению, потенциально превращая множественную миелому в хроническое заболевание для многих пациентов. Эти инновации, вместе с другими, которые, вероятно, появятся, могут, наконец, изменить в том числе баланс успеха лечения множественной миеломы с неизлечимой на излечимую в ближайшие годы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей. – М.: МК. 2016. – 504.
2. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 22. – P. 680–700.
3. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2. Под редакцией С.С. Бессмельцева, С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
4. Ludwig H., Terpos E., Gay F. et al. The Changing Landscape of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review With Network Meta-Analysis of the European Myeloma Network (EMN). // *American Journal of Hematology*. – 2026. – Vol. 0. – P. 1–18.
5. Jackson G. H., Davies F. E., Pawlyn C. et al., Lenalidomide Maintenance Versus Observation for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (Myeloma XI): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. // *Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – P. 57–73.
6. Holstein S. A., Suman V. J., Hillengass J. McCarthy P. L. Future Directions in Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2261.
7. Puliafito B., Cirstea D., Raje N. Choosing the Optimal Maintenance Strategy in Multiple Myeloma Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2025. – 2025. – P. 412–423.
8. Zamagni E. S. T., Špička I., Tahri S., Lonergan S., Nijhof I. S. et al. Phase 3 Study of Teclistamab (Tec) in Combination With Lenalidomide (Len) and Tec Alone Versus Len Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Safety Run-In (SRI) Results From the Majestic- 4/EMN30 Trial. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144. – P. 494.
9. Stewart A. K., Trudel S., Bahlis N.J. et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. // *Blood*. – 2013. – Vol. 121. – P. 1517–1523.
10. van de Donk N. W., van der Holt B., Minnema M. et al. Thalidomide before and after autologous stem cell transplantation in recently diagnosed multiple myeloma (HOVON-50): long- term results from the phase 3, randomized controlled trial. // *Lancet Haematol*. – 2018. – Vol. 5. – P. e479–e492.
11. Ludwig H., Durie B.G.M., McCarthy Ph. et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119. – P. 3003–3015.
12. Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, N 1. – P. 7–15.
13. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. et al. Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 6. – P. 1782–1791.
14. Palumbo A., Cavallo F., Gay F. et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – P. 895–905.
15. McCarthy P. L., Holstein S. A., Petrucci M. T. et al. // Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – 35. – P. 3279–3289.
16. Gay F., Jackson G., Rosiñol L. et al., “Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4. – P. 1389–1397.
17. Holstein S. A., Jung S. H., Richardson P. G. et al. Updated Analysis of CALGB (Alliance) 100104 Assessing Lenalidomide Versus Placebo Maintenance After Single Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma: A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. // *Lancet Haematology*. – 2017. – Vol. 4. – P. e431–e442.
18. Richardson P. G., Jacobus S. J., Weller E. A. et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance Until Progression in Myeloma. // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387. – P. 132–147.
19. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366. – P. 1770–1781.
20. Chermiawsky H., Breckenridge Z., Sandhu I. et al. Lenalidomide maintenance does not negatively impact overall and progression free survival using lenalidomide-based regimens for multiple myeloma in first relapse. // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, Suppl 1. – P. 5643–5643.
21. Palumbo A., Gay F., Cavallo F. et al. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. // *J. Clin. Oncol*. – 2015. – Vol. 33. – P. 3459–3466.
22. Kumar S.K., LaPlant B.R., Gertz M.A. et al. Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. // 2013. – Vol. 122. – P. 407–417.
23. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 376. – P. 1311–1320.
24. de Tute R. M., Pawlyn C., Cairns D. A. et al. Minimal Residual Disease After Autologous Stem-Cell Transplant for Patients With Myeloma: Prognostic Significance and the Impact of Lenalidomide Maintenance and Molecular Risk. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – P. 2889–2900.
25. Ho M., Zanwar S., Kapoor P. et al. The Effect of Duration of Lenalidomide Maintenance and Outcomes of Different Salvage Regimens in Patients With Multiple Myeloma (MM). // *Blood Cancer Journal*. – 2021. – Vol. 11. – P. 158–158.
26. Бессмельцев С.С. Поддерживающая терапия при множественной миеломе. // *Вестник гематологии*. – 2023. - Т. XIX, № 4. – С. 4–23.
27. Pawlyn C. D. F., Cook G., McIntyre H., Richards J., Jackson H. Optimizing the Duration of Therapy for Newly Diagnosed Transplant Ineligible patients_A Nalysis of Long Term Follow Up Data From the UK MRA Myeloma XI Trial. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144. – 1987–1987.
28. Jackson G. P. C. D. F., Kaiser M. F., de Tute R. M. et al. MRD and Molecular Risk Status Help to Define Optimal Maintenance

- Delivery Strategies After ASCT: Long Term Outcomes of the UK MRA Myeloma XI Trial Comparing Lenalidomide to Observation. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144. – P. 3375-3375.
29. Giri S., Dhakal B., Callander N. S. et al. Optimal MRD-Based End Point to Support Response- Adapted Treatment Cessation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // *Blood*. – 2025. – Vol. 146. – P. 707–716.
30. Foster L., Anderson L. D., Chung Jr., A. et al. Daratumumab Plus Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: AURIGA Subgroup Analyses. // *Blood Cancer Journal*. – 2025. – Vol. 15. – P. 154-154.
31. Cooperrider J. H., Karaoglu D. A., Kubicki T. et al. Evolution of Clonal Hematopoiesis on and Off Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma. // *Leukemia*. – 2025. – Vol. 39. – P. 2285–2288.
32. Fenk R., Giagounidis A., Goldschmidt H. et al. Efficacy and Tolerability of High- Versus Low-Dose Lenalidomide Maintenance Therapy of Multiple Myeloma After Autologous Blood Stem Cell Transplantation. // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26. – P. 5879–5886.
33. Jagannath S., Abonour R., Durie B. G. M. et al. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. // *Blood Adv*. 2. – 2018. P. 1608–1615.
34. Rifkin R. M., Jagannath S., B. G. M. Durie et al. Treatment outcomes and health care resource utilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide only maintenance, any maintenance, or no maintenance: results from the Connect MM Registry. // *Clin. Ther.* – 2018. – Vol. 40, N 7. – P. 1193–1202.
35. Abonour R., Lynne Wagner, Brian GM Durie et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect(R) MM Registry. // *Ann. Hematol.* – 2018. – Vol. 97. – P. 2425–2436.
36. Chakraborty R., Muchtar E., Kumar S. K. et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32. – P. 712–718.
37. Yang C., Hoeg R., Krishnan R. et al. Tolerability and efficacy of post-transplant lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a real-world single center experience. // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, Suppl 1. – P. 3462 (abstract).
38. Goldschmidt H., Lokhorst H.M., Mai E.K. et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32. – P. 383-390.
39. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. // *Клиническая Онкогематология*. // 2008. – Т. 1, №4. – С. 315-322.
40. Niesvizky R., Flinn I.W., Rifkin R. et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33. – P. 3921-3929.
41. Chakraborty R., Muchtar E., Kumar S.K. et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32. – P. 712–718.
42. Бессмельцев С.С. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые диагностированной множественной миеломой. // *Вестник гематологии*. – 2023. – Т. XIX, №1. – С. 4-22.
43. Multiple Myeloma, Version 1.2025. Featured Updates to the NCCN Guidelines. // *J Natl Compr Canc Netw*. - 2025. – Vol. 23, N 5. – P. 132–140. doi:10.6004/jncn.2025.0023.
44. Gay F., Musto P., Rota-Scalabrini D. et al. Carfilzomib With Cyclophosphamide and Dexamethasone or Lenalidomide and Dexamethasone Plus Autologous Transplantation or Carfilzomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone, Followed by Maintenance With Carfilzomib Plus Lenalidomide or Lenalidomide Alone for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (FORTE): A Randomised, Open- Label, Phase 2 Trial. // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – P. 1705–1720.
45. Mina R., Musto P., Rota- Scalabrini D. et al. Carfilzomib Induction, Consolidation, and Maintenance With or Without Autologous Stem- Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Pre- Planned Cytogenetic Subgroup Analysis of the Randomised, Phase 2 FORTE Trial. // *Lancet Oncology*. - 2023. – Vol. 24. P. 64–76.
46. Dytfeld D., Wróbel T., Jamrozik K. et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone or Lenalidomide Alone as Maintenance Therapy After Autologous Stem- Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma (ATLAS): Interim Analysis of a Randomised, Open Label, Phase 3 Trial. // *Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24. – P. 139–150.
47. Dimopoulos M.A., Gay F., Schjesvold F. et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – P. 253-264.
48. Dimopoulos M.A., Rajkumar S. V., Lonial S. et al. Interim Analyses of Overall Survival (OS) From the TOURMALINE MM3 & MM4 Studies of Ixazomib Maintenance Following Primary Therapy in Multiple Myeloma (MM). // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – P. 1656-1656.
49. Dimopoulos M.A., Spicka I., Quach H. et al. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – P. 4030-4041.
50. Zweegman S., Stege C. A. M., Haukas E. et al. Ixazomib-Thalidomide- Low Dose Dexamethasone Induction Followed by Maintenance Therapy With Ixazomib or Placebo in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation; Results From the Randomized Phase II HOVON-126/NMSG 21.13 Trial. // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105. – P. 2879–2882.
51. Groen K., Schjesvold F. H., van der Holt B. et al. Ixazomib-Thalidomide- Dexamethasone Induction Followed by Ixazomib or Placebo Maintenance in Nontransplant Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Long- Term Results of HOVON- 126/NMSG 21.13. // *Hema*. – 2023. – Vol. 7. – P. e940-e940.
52. Patel K.K., Shah J.J., Feng L. et al. Safety and Efficacy of Combination Maintenance Therapy with Ixazomib and Lenalidomide in Patients with Posttransplant Myeloma. // *Clin Cancer Res*. – 2022. – Vol. 28. – P. 1277–1284.
53. Moreau P., Hulin C., Perrot A. et al. Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab and Followed by Daratumumab Maintenance or Observation in Transplant- Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long- Term Follow- Up of the CASSIOPEIA Randomised Controlled Phase 3 Trial. // *Lancet Oncology*. – 2024. – Vol. 25. – P. 1003–1014.

54. Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M. et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 390. – P. - 301–313.
55. Voorhees P. M., Kaufman J. L., Laubach J. et al. Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The GRIFFIN Trial. // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – P. 936–945.
56. Dimopoulos M. A. S. P., Rodríguez- Otero P., Quach H., Joy Ho P., Beksac M., Hulin C. Daratumumab/Bortezomib/Lenalidomide/ Dexamethasone (D-VRd) With Dd Maintenance in Transplantt-Eligible Newly Diagnosed Myeloma (NDMM): Analysis of Perseus Based on Cytogenetic Risk. // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. – 2024. – P. S547–S548.
57. Usmani S. Z., Facon T., Hungria V. et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Transplant- Ineligible or Transplant- Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Randomized Phase 3 CEPHEUS Trial. // *Nature Medicine*. – 2025. – Vol. 31. – P. 1195–1202.
58. Badros A., Foster L., Anderson L. D. Jr. et al. Daratumumab With Lenalidomide as Maintenance After Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The AURIGA Study. // *Blood*. – 2025. – Vol. 145. – P. 300–310.
59. Chung A. A. L., Foster L., Chaulagain C., Pettijohn E. M. Minimal Residual Disease Dynamics in Post- Transplant Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Received Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Therapy in the Auriga Study. // *Blood*. – 2025. – Vol. 146. – P. 97-97.
60. Avet-Loiseau H., Davies F. E., Samur M. K. et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High- Risk Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43. – P. 2739–2751.
61. Sridevi Rajeeve A. D., Dvlin S., Santos J. et al. Daratumumab Versus Lenalidomie as Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - Final Results From an Investigator- Initiated Randomized Clinical Trial. // *Blood*. – 2025. – Vol. 44. – P. 2273–2273.
62. Facon T., Dimopoulos M. A., Leleu X. P. et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 391. – P. 1597–1609.
63. Mai E. K., Bertsch U., Pozek E. et al. Isatuximab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: final part 1 analysis of the GMMG-HD7 trial. // *J. Clin. Oncol.* – 2025. – Vol. 43, N 11. – P. 1279–1288. doi: 10.1200/JCO-24-02266.
64. Mai E. K., Goldschmid H., Miah K., et al. Elotuzumab, Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone, and Autologous Haematopoietic Stem- Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (GMMG- HD6): Results From a Randomised, Phase 3 Trial. // *Lancet Haematology*. – 2024. – Vol. 11. – P. e101–e113.
65. Rees M. L. M., Kalf A., Low M. et al. Primary Analysis of the Phase 3 Randomized Trial of Selinexor and Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (ALLG MM23; SEALAND). // *Blood*. – 2025. – Vol. 146. – P. 4039-4039.
66. Бессмельцев С.С. Эффективность перорального иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном при рецидивах/ рефрактерных формах множественной миеломы в реальной клинической практике // *Вестник гематологии*. – 2024. – № 3. С.4-16.
67. Derman B. A. Can I Stop My Treatment, Doctor? Is MRD- Guided Therapy Ready for Prime Time? // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2025. – 2025. – P. 645–651.
68. Leyboldt L. B., Tichy D., Besemer B. et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High- Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – P. 26–37.
69. Kaiser M. F., Hall A., Walker K. et al. Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra- High- Risk Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – P. 3945–3955.
70. Touzeau C., Perrot A., Hulin C. et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Tandem Transplant for High-Risk Newly Diagnosed Myeloma. // *Blood*. – 2024. – Vol. 143. – P. 2029–2036.
71. Costa L. J., Chhabra S., Medvedova E. et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response- Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – P. 2901–2912.
72. Семочкин С.В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы. // *Клиническая онкогематология*. – 2025. – Т.186 № 2. – С. 105-120.
73. Krishnan A. H. A., Hari P., Sexton R., Orlowski R. Z. “Phase III Study of Daratumumab/rhuph20 (Nsc-810307) + Lenalidomide or Lenalidomide as Post- Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Using Minimal Residual Disease Todirect Therapy Duration (DRAMMATIC Study): SWOG s1803. // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – P. 21–22.

Мотыко Е.В.¹, Кириенко А.Н.¹, Кустова Д.В.¹, Леппянен И.В.¹, Иванова К.А.¹, Карягина Е.В.²,
Бессмельцев С.С.^{1,3}, Мартынкевич И.С.¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ CBF-ОМЛ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Резюме. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с абберациями с участием основного связывающего фактора (CBF) включают ОМЛ с t(8;21) и inv(16)/t(16;16), приводящими к образованию химерных генов *RUNX1::RUNX1T1* и *CBFB::MYH11* соответственно. Варианты с таким типом ОМЛ составляют примерно 15% взрослых ОМЛ и ассоциированы с благоприятным исходом по сравнению с другими цитогенетическими подтипами. Тем не менее, рецидивы возникают в 40% случаев, что указывает на высокую гетерогенность внутри данной подгруппы ОМЛ. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания патогенеза и причин прогрессирования заболевания. Известно, что экспрессии химерных генов *RUNX1::RUNX1T1* и *CBFB::MYH11*, возникающих в результате транслокаций, недостаточно для формирования полного лейкозного фенотипа. В пользу этой модели свидетельствует тот факт, что мутации в генах, активирующих сигнальные пути тирозинкиназ (включая *KIT*, *N/KRAS* и *FLT3*), часто встречаются при обоих подтипах CBF-ОМЛ. Также более чем в 90% случаев CBF-ОМЛ находят мутации в генах, в том

числе, регулирующих эпигенетические модификации или когезиновый комплекс. Однако данные о прогностическом значении мутаций и дополнительных хромосомных аббераций при CBF-ОМЛ противоречивы. Таким образом, CBF-ОМЛ имеют мультиклональную природу и прогностическое значение определенных генетических мутаций может различаться у пациентов с ОМЛ, имеющих транслокацию t(8;21), и у пациентов с перестройками inv(16)/t(16;16). Комплексный генетический анализ с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) может способствовать уточнению прогноза при CBF-ОМЛ. В настоящее время данных о влиянии сопутствующих хромосомных аббераций и мутаций генов при CBF-ОМЛ недостаточно. Для более детальной характеристики этого подтипа ОМЛ и лучшего понимания роли сопутствующих аббераций при CBF-ОМЛ мы провели анализ мутаций методом NGS.

Ключевые слова: CBF острые миелоидные лейкозы, секвенирование следующего поколения, молекулярно-генетический профиль, прогностические маркеры.

Motyko E.V.¹, Kirienko A.N.¹, Kustova D.V.¹, Leppanyan I.V.¹, Ivanova K.A.¹, Karyagina E.V.²,
Bessmeltsev S.S.^{1,3}, Martynkevich I.S.¹

¹Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency".

²Municipal Clinical Hospital No. 15.

³Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

INVESTIGATION OF MOLECULAR-GENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CBF-AML USING NEXT-GENERATION SEQUENCING

Abstract. Acute myeloid leukemias (AML) with core-binding factor (CBF) aberrations include AML with t(8;21) and inv(16)/t(16;16), resulting in the formation of the chimeric genes *RUNX1::RUNX1T1* and *CBFB::MYH11*, respectively. Patients with this type of AML account for approximately 15% of adult AML cases and have a favorable outcome compared to other cytogenetic subtypes. However, relapse occurs in 40% of cases, indicating patient heterogeneity within these AML subgroups. Further research is needed to gain a deeper understanding of the pathogenesis and causes of disease progression. It is known that the expression of the chimeric genes *RUNX1::RUNX1T1* and *CBFB::MYH11* is insufficient to establish the leukemic phenotype. This model is

supported by the fact that mutations in genes activating tyrosine kinase signaling pathways (including *KIT*, *N/KRAS*, and *FLT3*) are frequently observed in both subtypes of CBF-AML. Furthermore, mutations in genes regulating epigenetic modifications or the cohesin complex are found in more than 90% of CBF-AML cases. However, data regarding the prognostic significance of mutations and additional chromosomal aberrations in CBF-AML remain inconsistent. Thus, CBF-AML nature is multiclonal, and the prognostic significance of specific genetic mutations may differ between AML patients with t(8;21) and those with inv(16)/t(16;16) rearrangements. Comprehensive genetic analysis using next generation sequencing (NGS) can help refine the prognosis for CBF-AML. Currently, data regarding

the impact of concurrent chromosomal aberrations and gene mutations in *CBF*-AML are limited. To further characterize this AML subtype and better understand the role of concurrent aberrations in *CBF*-AML, we conducted a

mutation analysis using NGS.

Keywords: *CBF* acute myeloid leukemia, next-generation sequencing, molecular-genetic profile, prognostic markers.

Введение. Подгруппу острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) с хромосомными перестройками $t(8;21)$ и $inv(16)/t(16;16)$ обозначают как *CBF*-ОМЛ (от англ. «core binding factor»). *CBF* – гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из двух субъединиц (*CBFα* и *CBFβ*) и играющий ключевую роль в нормальном гемопоэзе. Субъединица *CBFα* связывается непосредственно с промотерной последовательностью генов, вовлеченных в гемопоэз, а *CBFβ* усиливает аффинность связи в образовавшемся комплексе и препятствует его деградации. Оба гетеродимерных компонента вовлечены в хромосомные транслокации, ассоциированные с лейкозом. Хромосомные aberrации $t(8;21)$ и $inv(16)/t(16;16)$ приводят к сцеплению компонентов *CBF* с другими генами и таким образом изменяют их свойства [1].

Сбалансированная реципрокная транслокация $t(8;21)(q22;q22)$ – часто выявляемая цитогенетическая перестройка у пациентов с ОМЛ (встречается у 15% взрослых *de novo* ОМЛ), морфологически ассоциируется с М2 вариантом ОМЛ [2]. Транслокация между 8 и 21 хромосомами затрагивает ген *RUNX1* на 21 хромосоме и ген *RUNX1T1* на 8 хромосоме. Образующийся в результате химерный ген *RUNX1::RUNX1T1* ингибирует транскрипционную активность нормального *RUNX1*, что приводит к нарушению процессов созревания и развития гемопоэтических клеток [3]. Транслокация $t(8;21)$ часто встречается вместе с другими хромосомными перестройками, например, с потерей половой хромосомы, а также примерно в 3-4% случаев ОМЛ обнаруживают вариантную $t(8;21)$ [4]. Характерная клиническая особенность пациентов с $t(8;21)$ связана с благоприятным прогнозом течения заболевания, высоким уровнем полных ремиссий (ПР) и длительной медианой общей выживаемости (ОВ) [5].

Инверсия/транслокация $inv(16)/t(16;16)$ – характерные aberrации для ОМЛ с эозинофилией – приводят к сцеплению генов *CBFβ* на 16q22 и *MYH11* на 16p13. Инверсия/транслокация $inv(16)/t(16;16)$ является одиночной перестройкой в 70% случаев ОМЛ, дополнительно могут встречаться трисомии 22, 21 и 8 хромосом и делеция 7q, которые не влияют на благоприятный прогноз течения заболевания. 92% пациентов с $inv(16)/t(16;16)$ выходят в ПР с десятилетней ОВ в 55% [6, 7].

Таким образом, оба компонента транскрипционного фактора *CBF* (α и β) играют ключевую роль в развитии приблизительно 15% острых миелобластных лейкозов. Выявление характерных для данного типа ОМЛ цитогенетических маркеров принципиально важно для определения тактики ведения пациентов. При включении в программу терапии высоких доз цитарабина-доксорубина, таргетных препаратов, транс-

плантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и иммунотерапии *CBF*-ОМЛ имеют относительно хороший прогноз [8]. Также в настоящее время появляются все новые таргетные препараты, которые являются высокоэффективными, поэтому актуальность молекулярно-генетических исследований является бесспорной для назначения персонализированной терапии и поиска новых маркеров-мишеней таргетной терапии.

Несмотря на то, что *CBF*-лейкозы в различных классификациях относят к группе с благоприятным прогнозом, у 40% пациентов наблюдается рецидив заболевания [9]. Группа достаточно гетерогенна в отношении длительности ПР, что может быть обусловлено наличием дополнительных факторов риска – пожилой возраст, гиперлейкоцитоз, изменения в кариотипе, и наличие широкого спектра мутаций генов, которые находят у более 90% пациентов с *CBF*-ОМЛ [10].

Известно, что экспрессия химерных генов *RUNX1::RUNX1T1* и *CBFB::MYH11* недостаточна для инициации развития лейкоза [11, 12]. По этой причине *CBF*-ОМЛ считаются классической моделью патогенеза в результате кооперации нескольких событий: нарушения нормальной функции транскрипционных факторов (*CBF*-комплекс), влияющих на дифференцировку, и возникновение активирующих мутаций, которые усиливают клеточную пролиферацию. Доказательством существования этой модели является факт наличия дополнительных мутаций в генах *KIT*, *FLT3* и *N/KRAS*, активирующих внутриклеточные сигнальные пути с участием тирозинкиназ, которые встречаются при обоих подтипах *CBF*-ОМЛ [13, 14].

Цель исследования. Проанализировать геномную гетерогенность ОМЛ с $t(8;21)$ и $inv(16)/t(16;16)$ с использованием метода высокопроизводительного секвенирования и оценить влияние наиболее часто встречающихся aberrаций на прогноз.

Материалы и методы. Проведено обследование больных ОМЛ, наблюдавшихся в гематологических клиниках Санкт-Петербурга в 2015-2022гг. Все пациенты получали высокодозную химиотерапию с высоким уровнем выхода в ПР (96%). Исследуемая когорта составила 46 больных *CBF*-ОМЛ: 21 пациент с $inv(16)$ (тип А – 85%, тип Е – 10%, тип D – 5% больных) и 25 больных с $t(8;21)$. Все больные с *de novo* ОМЛ, 27 (58,7%) мужчин и 19 (41,3%) женщин, медиана возраста составила 58 лет (18-65). Диагноз ОМЛ у всех больных был установлен на основании исследования общего анализа крови, а также цитохимического, цитологического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований периферической крови и аспиратов костного мозга.

Для проведения анализа мутаций методом высокопроизводительного секвенирования геномную ДНК

выделяли из образцов костного мозга или периферической крови с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Для приготовления NGS-библиотеки использовали не менее 200 нг геномной ДНК. Секвенирование с использованием панели из 118 генов проводили на секвенаторе нового поколения Miseq (Illumina, США), при этом в качестве частоты аллелей вариантов использовалась частота $>3\%$. Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и ClinVar.

При проведении статистического анализа для сравнения непараметрических данных применяли таблицы сопряженности признаков с использованием критерия χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости проводили посредством построения кривых по методу Каплана-Мейера. Чтобы сопоставить показатели выживаемости между разными группами, использовали двусторонний лог ранговый тест. Статистическую значимость различий между группами устанавливали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам морфологического исследования ОМЛ с $t(8;21)$ ассоциировался с М2 вариантом (79%), ОМЛ с $inv(16)$ – с М4 вариантом (84%) ОМЛ (по ФАБ-классификации). При проведении цитогенетического исследования у 74% больных с $t(8;21)$ были обнаружены дополнительные хромосомные перестройки – в основном потеря половой хромосомы ($-X/-Y$), $del(9q)$, $+8$, $+22$, -8 . В тоже время у 67% больных с $inv(16)$ не было дополнительных хромосомных aberrаций, у остальных находили $+22$, $+8$, $del(17q)$, $t(3;11)$. Трисомии 8 и 22 хромосом чаще наблюдались у пациентов с $inv(16)$, в то время как потеря X- или Y-хромосомы чаще встречалась при ОМЛ с $t(8;21)$. Это согласуется с предыдущими исследованиями [15].

При этом мы не обнаружили различий в длительности общей и безрецидивной выживаемости у пациентов CBF -ОМЛ с наличием и без дополнительных хромосомных aberrаций. Некоторые исследователи пишут о том, что комплексный кариотип, определяемый наличием более 4-х цитогенетических аномалий, может быть связан с худшим прогнозом в группе CBF -ОМЛ [16]. В нашем исследовании была только 1 такая пациентка. Помимо $inv(16)$ у нее были обнаружены множественные изменения кариотипа ($44-45,X,del(X)(q24),del(3)(p12p22),del(5)(q13q33),del(6)(p21.3),-9,inv(16)(p13q13),+1-2mar$, с вариациями [5]/ $44-45,X,del(X)(q24),del(3)(p12p22),del(5)(q13q33),del(6)(p21.3),-9,+1-2mar$, с вариациями [12]/ $46,XX[3]$), а также методом NGS была выявлена прогностически неблагоприятная мутация в гене $FLT3$. Пациентка скончалась через 9 месяцев после начала терапии. В целом прогностическая значимость дополнительных хромосомных аномалий при CBF -ОМЛ является предметом дискуссий, так как данные разных исследовательских групп противоречивы. Например, недавнее исследование показало, что потеря

X-хромосомы у пациентов женского пола с $t(8;21)$ ассоциирована с более благоприятным прогнозом, тогда как ни мы, ни несколько других исследователей не обнаружили значительного влияния потери хромосомы X на выживаемость пациенток с $t(8;21)$ [17].

По результатам высокопроизводительного секвенирования обнаружены 105 мутаций в 54 из 118 генов-мишеней. У больных ОМЛ с $t(8;21)$ – 70 мутаций, с $inv(16)$ – 35 мутаций. В 25 генах мутации были найдены повторно (≥ 2 -х раз). В 96% случаев больных с $t(8;21)$ и с $inv(16)$ выявили по крайней мере 1 мутацию. В среднем, у больных ОМЛ с $t(8;21)$ находили значительно больше мутаций, чем у пациентов с ОМЛ с $inv(16)$ – 2,8 против 1,7 мутаций, соответственно ($p = 0,03$). В среднем у больных CBF -ОМЛ находили 5 мутаций (Рисунок 1). При ОМЛ с $t(8;21)$ были мутированы 45 различных генов, при ОМЛ с $inv(16)$ – 19 генов содержали мутации.

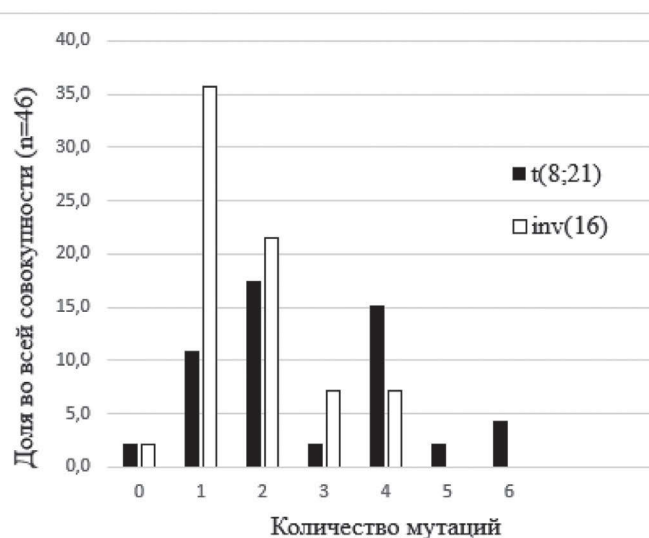


Рисунок 1. Количество мутаций, обнаруженных с помощью метода высокопроизводительного секвенирования у больных с $t(8;21)$ и $inv(16)$

Из 54 поврежденных генов мутации в 10 генах были общими в обеих подгруппах CBF -ОМЛ, в то время как пациенты с $t(8;21)$ имели значительно более высокую долю частных мутаций (65% (35) против 17% (9) соответственно; $p = 0,016$). У 1 больного с $inv(16)$ были сочетано обнаружены мутации в генах KIT (D816V) и $FLT3$ -TKD. Были найдены точечные мутации и инсерции/делеции (в генах KIT , $ASXL1$, $EZH2$, CBL , $KMT2C$, MYC , $FAT1$, $RAD21$, MGA) – при ОМЛ с $t(8;21)$ 14/46 (30,4%), ОМЛ с $inv(16)$ – 6/46 (13,0%). Мутации в RTK/RAS сигнальных путях были наиболее распространенными событиями при двух типах CBF -ОМЛ, с наибольшей частотой встречаемости в генах $NRAS+KRAS$ (26%; $t(8;21)$ – 16%; $inv(16)$ – 38%), KIT (24%; $t(8;21)$ – 24%; $inv(16)$ – 24%) и $FLT3$ (4%; $t(8;21)$ – 0%; $inv(16)$ – 10%) (Рисунок 2).

При более тщательном анализе обнаруженных aberrаций были выявлены специфические паттерны

мутаций: при ОМЛ с *inv*(16) чаще мутировал кодон Q61 в гене *NRAS* (5/8), в то время как при ОМЛ с *t*(8;21) чаще мутировали кодоны G12/G13 (3/3). ОМЛ с *inv*(16) чаще ассоциировался с изменениями в *FLT3* (TKD) (10% против 0%).

Мы оценили молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ с *t*(8;21). Нередкими событиями были прогностически неблагоприятные мутации в генах эпигенетической регуляции – *ASXL1* (16%) и *EZH2* (8%), метилирования ДНК – *DNMT3A* (4%), комплекса когезии – *RAD21* (8%) и *SMC3* (8%), *MGA* (16%), вовлеченный в сигнальный путь *MYC*, *SETBP1* (8%), которые отсутствовали при ОМЛ с *inv*(16). Молекулярно-генетический профиль больных ОМЛ с *inv*(16) отличался тем, что абберации генов, вовлеченных в модификацию хроматина, были редкими событиями (в гене *ASXL1* – 0%), как и мутации генов, относящихся к комплексу когезии, которые отсутствовали во всех случаях. У одного больного обнаружена мутация в транскрипционном корепрессоре *BCORL1*. Мутации генов *NRAS*+*KRAS* встречались у значительного числа больных с *inv*(16) (38%).

Когезин представляет собой мультимерный белковый комплекс, участвующий в сцеплении сестринских хроматид, пострепликативной репарации ДНК и регуляции транскрипции, который состоит из 4 основных субъединиц: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD3*, *STAG* [18]. По последним данным, значительно чаще выявляют мутации генов комплекса когезина и мутации модификаторов хроматина у пациентов с *t*(8;21), чем у больных с *inv*(16). В нашем исследовании мутации в генах, кодирующих компоненты когезинового комплекса, присутствовали у 24% пациентов с *t*(8;21) и ни у одного из пациентов с *inv*(16), причем все мутации генов комплекса когезии были взаимоисключающими между

собой, что согласуется с результатами предыдущих исследований [19]. Известно, что мутации генов комплекса когезии чаще встречаются у пациентов ОМЛ с повреждениями гена *RUNX1* [20,21]. Mazumdar C. et al. [22] показали, что мутации генов когезинового комплекса приводят к состоянию повышенной доступности хроматина и более высокому уровню связывания с *RUNX1*. Эти данные позволяют предположить связь между изменениями в когезине и образованием химерного гена *RUNX1::RUNXT1*. Также мы выявили, что частота мутаций в генах, связанных с эпигенетической модификацией (*TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*), низка при *CBF*-ОМЛ, что согласуется с данными, полученными Park S. et al. [23] и Duployez N. et al. [10]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что мутации, вовлеченные в эпигенетическую модификацию, не способствуют лейкемогенезу при *CBF*-ОМЛ.

Также при изучении патогенеза *CBF*-ОМЛ методом NGS выявляются следующие закономерности: например, множественные мутации в одном и том же сигнальном пути часто встречаются при *CBF*-ОМЛ, что указывает на явление клональной интерференции. Наличие клональной интерференции не влияет на длительность ремиссий или наличие минимальной остаточной болезни, но может быть связано с ухудшением бессобытийной выживаемости [24].

Далее оценивали прогноз течения заболевания исследуемой группы больных. При обоих подтипах *CBF*-ОМЛ часто встречались мутации в генах, активирующих сигнальные пути (*KIT*, *FLT3* и *N/KRAS*), мы проанализировали влияние таких мутаций на БРВ. Оказалось, что наличие активирующих мутаций значительно увеличивает риск возникновения рецидива ($p = 0,039$) (Рисунок 3).

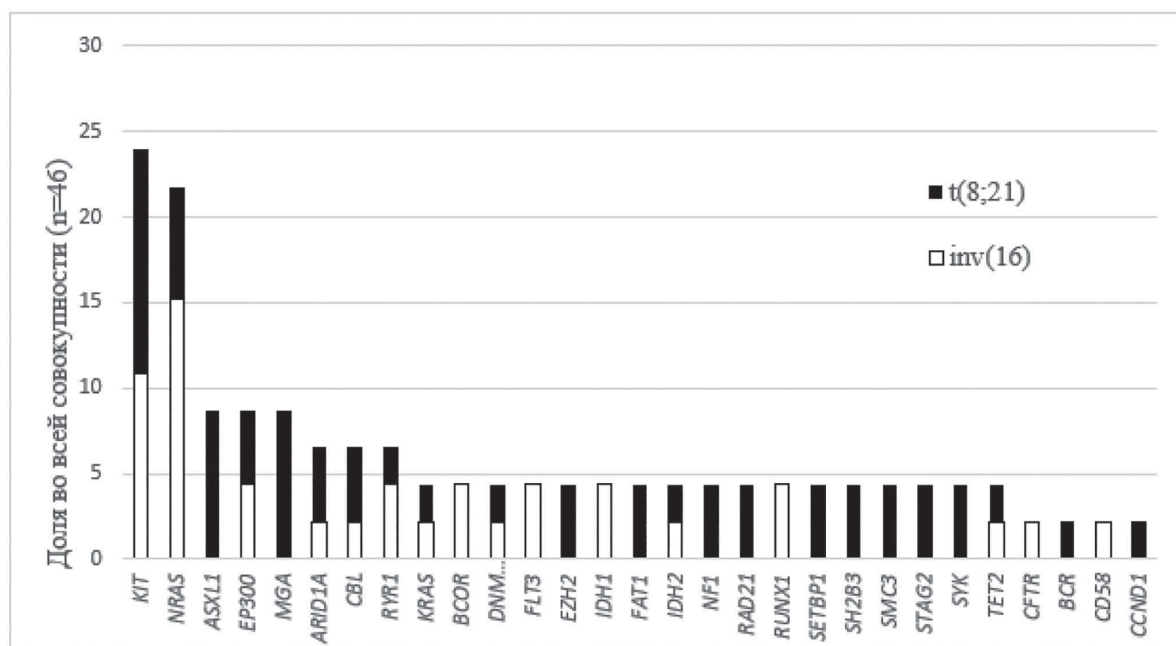


Рисунок 2. Наиболее частые мутации у пациентов *CBF*-ОМЛ

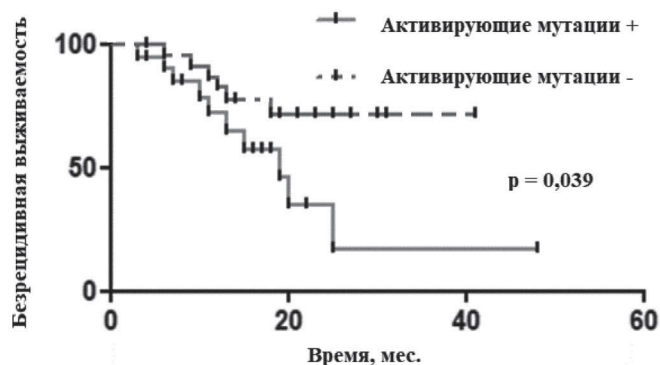


Рисунок 3. Прогностическая значимость мутаций, участвующих в активации сигнальных путей

Также исследовали влияние на прогноз наиболее часто-встречающихся при *CBF*-ОМЛ aberrаций – мутаций в каталитическом домене гена *KIT*. У 5 больных выявили наиболее распространенную мутацию D816V, у трех – N822K. У больных с мутациями в гене *KIT* была тенденция к ухудшению безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с больными без мутации ($p = 0,068$) (Рисунок 4).

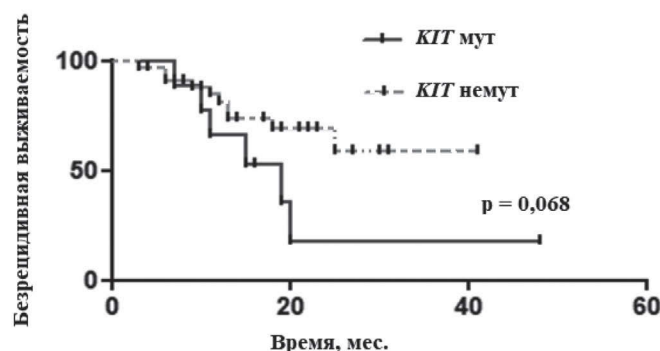


Рисунок 4. Прогностическая значимость мутаций в гене *KIT*

Так как данные мутации могут существенно влиять на прогноз течения заболевания и ухудшать показатели безрецидивной выживаемости больных и ОВ по данным некоторых исследований [25, 26], рекомендуется включить их в перечень обязательных исследований у больных *CBF*-ОМЛ, как в дебюте заболевания, так и на различных этапах его развития. На сегодняшний день проведение диагностики мутаций в гене *KIT* включено в рекомендации национальной группы по исследованию рака (NCCN), где *CBF*-ОМЛ с мутациями в гене *KIT* относят к группе промежуточного, а не благоприятного риска [27]. Немецкая группа исследователей сообщила, что добавление дазатиниба к терапии первой линии снизило частоту рецидивов при *KIT*-мутированных *CBF*-ОМЛ до уровня, сопоставимого с уровнем рецидивов при ОМЛ без *KIT*-мутации [28]. Однако часть опубликованных данных подтверждает мнение о том, что мутации *KIT* связаны с неблагоприятным исходом для пациентов с *t*(8;21), а не с *inv*(16). Также есть данные о том, что пациенты с мутациями в гене *KIT* с *CBF*-ОМЛ

могут иметь сопутствующий системный мастоцитоз [29]. Мы не проводили дополнительное обследование пациентов с целью определить наличие системного мастоцитоза в данном исследовании, хотя по литературным данным *CBF*-ОМЛ с сопутствующим системным мастоцитозом может иметь более неблагоприятный прогноз, особенно если пациенты являются носителями высокой аллельной нагрузки мутации в гене *KIT* или мутации *KIT* D816.

Мутации в генах *NRAS* и *KRAS* часто обнаруживают у пациентов с *CBF*-ОМЛ, причем у больных с *inv*(16) в 2 раза чаще, чем у больных с *t*(8;21), в нашем исследовании – у 38% больных с *inv*(16) [30]. Семейство генов *RAS* состоит из генов *NRAS*, *KRAS* и *HRAS* и играет важную роль в передаче сигналов о пролиферации и выживании клеток. Мутации в 12, 13, 61 кодонах генов *RAS* приводят к независимой активации *RAS* сигнального пути [31]. Наши исследования показали, что мутации генов *RAS* не влияли на частоту выхода в ПР, БРВ или ОВ у больных с *t*(8;21) и *inv*(16) ОМЛ.

Заключение. Мы провели обширный мутационный анализ методом NGS для 46 пациентов с *CBF*-ОМЛ, возраст которых варьировал от 18 до 65 лет. Как и ожидалось, дополнительные aberrации были обнаружены практически у всех больных (96%) и наиболее часто мутировавшим геном был *KIT*. Подгруппы ОМЛ с *t*(8;21) и *inv*(16) в клинических исследованиях часто объединяют с учетом их высокой выживаемости и вовлеченности в патогенез *CBF*-транскрипционных факторов. Однако у этих групп имеются свои биологические и клинические особенности [32]. Например, морфологически, по ФАБ-классификации, пациенты с *t*(8;21) имеют М2 подтип ОМЛ (с созреванием), а пациенты с *inv*(16) – чаще М4Ео (острый миеломоноцитарный лейкоз с атипичными эозинофилами) ОМЛ. При цитогенетическом анализе у пациентов с *t*(8;21) ОМЛ дополнительные хромосомные aberrации выявляются значительно чаще, чем при *inv*(16) ОМЛ. Также существенно различающийся спектр генных мутаций был продемонстрирован при ОМЛ с *t*(8;21) и *inv*(16)/*t*(16;16). Мы отметили, что меньшее количество сигнальных путей было задействовано в случаях *t*(8;21) по сравнению с *inv*(16)/*t*(16;16) (80,0% против 96,3%, $p = 0,016$), в то время как у пациентов с *inv*(16)/*t*(16;16) наблюдалось больше мутаций в *KRAS* и *NRAS* по сравнению с пациентами с *t*(8;21) ОМЛ. Прогностически неблагоприятные мутации в генах *ASXL1* встречаются примерно у 35% пациентов с *t*(8;21) [33]. Показано, что мутации в генах эпигенетической модификации (*ASXL1* и *EZH2*) и комплекса когезии (*RAD21*, *SMC3*, *MGA*) ассоциированы с плохим прогнозом у пациентов, особенно тех, которые имеют дополнительные мутации в генах тирозинкиназного пути, в связи с чем предполагается синергическая кооперация между этими событиями.

Таким образом, хотя показатели выхода в ремиссию у пациентов с *t*(8;21) и *inv*(16) одинаково высоки, эти группы имеют значительные отличия между собой, ассоциированные в первую очередь с особенностями молекулярно-генетического ландшафта пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Litzow M.R. The increasing complexity of the management of core-binding factor acute myeloid leukemia // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, No 6. – P. 1475-1477.
- Khoury J.D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36. – P. 1703-1719.
- Chin P.S., Bonifer C. Modelling t(8;21) acute myeloid leukaemia - What have we learned? // *MedComm* (2020). – 2020. – Vol. 1, No 3. – P. 260-269.
- Christen F., Hoyer K., Yoshida K. et al. Genomic landscape and clonal evolution of acute myeloid leukemia with t(8;21): an international study on 331 patients // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, No 10. – P. 1140-1151.
- Döhner H., Wei A., Appelbaum F. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, No 12. – P. 1345-1377.
- Савченко В.Г. и др. Клинические рекомендации «Острые миелоидные лейкозы взрослых» // Министерство здравоохранения РФ. – 2024/2025.
- Paschka P. et al. Secondary Genetic Abnormalities in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22) // *J Clin Oncol*.
- Duployez N., Willekens C., Marceau-Renaut A. et al. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors // *Expert Rev Hematol*. – 2015. – Vol. 8, No 1. – P. 43-56.
- Ustun C., Morgan E., Moodie E. M. et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21): Risk factors and a novel scoring system (I-CBFit) // *Cancer Med*. – 2018. – Vol. 7, No 9. – P. 4447-4455.
- Duployez N., Marceau-Renaut A., Boissel N. et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, No 20. – P. 2451-2459.
- Dash A., Gilliland D.G. Molecular genetics of acute myeloid leukemia: the two-hit model revisited // *Seminars in Hematology*. – 2005. – Vol. 42, No 2. – P. 63-71.
- Faber Z., Chen X., Gedman A. et al. The genomic landscape of core binding factor acute myeloid leukemias // *Nat Genet*. – 2016. – Vol. 48, No 12. – P. 1551-1556.
- Huang J., Huang H., Zhang Y. et al. Differential Prognosis and Transplant Strategies in CBF-AML With *RUNX1::RUNX1T1* Versus *CBFβ::MYH11* Fusions // *Am J Hematol*. – 2026. – Vol. 101, No 5. – P. 972-985.
- Al-Harbi S., Aljurf M., Mohty M. et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1* // *Blood Adv*. – 2020. – Vol. 4, No 1. – P. 229-238.
- Rejeski K., Duque-Afonso J., Lübbert M. AML1/ETO and its function as a regulator of gene transcription via epigenetic mechanisms // *Oncogene*. – 2021. – Vol. 40, No 38. – P. 5665-5676.
- Borthakur G., Kantarjian A. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm // *Blood Cancer J*. – 2021. – Vol. 11, No 6. – P. 114.
- Qin W., Chen X., Shen H.J. et al. Comprehensive Mutation Profile in Acute Myeloid Leukemia Patients with *RUNX1-RUNX1T1* or *CBFB-MYH11* Fusions // *Turk J Haematol*. – 2022. – Vol. 39, No 2. – P. 84-93.
- Han C., Gao X., Li Y. et al. Characteristics of Cohesin Mutation in Acute Myeloid Leukemia and Its Clinical Significance // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 579881.
- Thota S., Viny A.D., Shahrin M. et al. Cohesin haploinsufficiency is tolerated in Cbfb::MYH11-driven leukemia and alters 3D chromatin landscape // *Exp Hematol*. – 2025. – Vol. 134. – P. 104321.
- Kawashima N., Akashi A., Nagata Y. et al. Clinical significance of ASXL2 and ZBTB7A mutations and C-terminally truncated *RUNX1-RUNX1T1* expression in AML patients with t(8;21) enrolled in the JALSG AML201 study // *Ann Hematol*. – 2019. – Vol. 98, No 1. – P. 83-91.
- Lie-A-Ling M., Mevel R., Patel R. et al. *RUNX1* Dosage in Development and Cancer // *Mol Cells*. – 2020. – Vol. 43, No 2. – P. 126-138.
- Mazumdar C. et al. Leukemia-associated cohesin mutants alter chromatin accessibility and *RUNX1* binding to drive oncogenic gene expression // *Cancer Cell*. – 2015. – Vol. 27, No 3. – P. 379-391.
- Park S., Kim M., Lim J. et al. Concomitant epigenetic effector mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia // *Ann Hematol*. – 2017. – Vol. 96, No 4. – P. 553-561.
- Solh M., Yohe S., Weisdorf D. et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia: heterogeneity, monitoring, and therapy // *Am J Hematol*. – 2014. – Vol. 89. – P. 1121-1131.
- Jourdan E., Boissel N., Chevret S. et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2013. – Vol. 121. – P. 2213-2223.
- Downing J.R. The core-binding factor leukemias: lessons learned from murine models // *Curr Opin Genet Dev*. – 2003. – Vol. 13. – P. 48-54.
- Badr P., Elsayed G.M., Eldin D.N. et al. Detection of *KIT* mutations in core binding factor acute myeloid leukemia // *Leuk Res Rep*. – 2018. – Vol. 10. – P. 20-25.
- Döhner H., Späth D., Saadati M. et al. A phase 3 study of intensive chemotherapy with or without dasatinib in core-binding factor acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2026. – Vol. 147, No 15. – P. 1735-1748.
- Jawhar M., Kreil S., Schwaab J. et al. Systemic Mastocytosis with Associated Acute Myeloid Leukemia (SM-AML): a Poor-Risk Multi-Mutated Disease That Follows a Distinct Diagnostic Algorithm and Requires High-Dose Stem Cell-Targeting Therapy // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, No S1. – P. 2916.
- Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. Tumor-associated RAS mutations: Status after two decades // *Cancer Res*. – 2020. – Vol. 80, No 14. – P. 2969-2974.
- Moore A.R., Rosenberg S.C., McCormick F. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? // *Nat Rev Drug Discov*. – 2020. – Vol. 19, No 8. – P. 533-552.
- Paschka P. et al. Marrow and clinical outcomes in core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21) or inv(16) and co-existing mutations: An AMLSG study // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, No 15. – P. 2734-2745.
- Medina E.A., Delma C.R., Yang F.C.. *ASXL1/2* mutations and myeloid malignancies // *J Hematol Oncol*. – 2022. – Vol. 15, No 1. – P. 127.

Кулешова А.В.¹, Киселёва Е.Е.¹, Стижак Н.П.¹, Буваева Н.Н.¹, Бессмельцев С.С.^{1,2}

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²ФГБОУ высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА МАЗКОВ СО СЛИЗИСТОЙ ПРЯМОЙ КИШКИ И РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА, ВЫЗВАННЫХ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИМИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ, У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Резюме. Инфекции кровотока остаются одной из ведущих причин инфекционных осложнений и летальности у больных гемобластозами, особенно в условиях нейтропении, мукозита и интенсивной антибактериальной терапии. Особую проблему представляют инфекции, вызванные неферментирующими грамотрицательными бактериями, отличающимися высокой устойчивостью к антибиотикам и неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования – определить связь между изменением микробного пейзажа мазков со слизистой прямой кишки у онкогематологических пациентов и риском развития инфекций кровотока, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями.

Материалы и методы. В анализ включены 53 пациента с положительными гемокультурами; изучены результаты 268 положительных гемокультур и 175 исследований ректальных мазков.

Результаты. Среди всех микроорганизмов, выделенных из гемокультур, доля грамотрицательных бактерий составила 64,2%, при этом неферменти-

рующие грамотрицательные бактерии составили 30,6% от общего числа выделений и выявлялись у 32,1% пациентов с положительными гемокультурами. При сравнении двух групп установлены различия в структуре микрофлоры ректальных мазков: у пациентов с неферментирующими грамотрицательными бактериями в крови чаще выявлялись коагулазонегативные стафилококки и грибы рода *Candida*, тогда как у пациентов без них преобладали *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* Коагулазонегативные стафилококки хотя бы в одном ректальном мазке выявлялись достоверно чаще в группе с неферментирующими грамотрицательными бактериями в крови (83,3% против 44,4%; $p = 0,029$).

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать частое выявление стафилококков как возможный маркер дисбиотической перестройки ректальной флоры, ассоциированной с повышенным риском последующих инфекций кровотока.

Ключевые слова: инфекции кровотока, кишечная микробиота, ректальные мазки, неферментирующие грамотрицательные бактерии

Kuleshova A.V.¹, Kiseleva E.E.¹, Stizhak N.P.¹, Buvaeva N.N.¹, Bessmeltsev S.S.^{1,2}

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

CHANGES IN THE MICROBIAL LANDSCAPE OF RECTAL SWABS AND THE RISK OF BLOODSTREAM INFECTIONS CAUSED BY NON-FERMENTATIVE GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES

Abstract. Bloodstream infections remain one of the leading causes of infectious complications and mortality in patients with hematological malignancies, especially in the setting of neutropenia, mucosal barrier injury, and intensive antimicrobial therapy. Of particular concern are bloodstream infections caused by non-fermentative Gram-negative bacteria due to their high antimicrobial resistance and poor clinical outcomes.

The aim of the study was to assess the association between changes in the microbial landscape of rectal swabs in oncohematological patients and the risk of bloodstream infections caused by non-fermentative Gram-negative bacteria.

Materials and methods. This analysis included 53

patients with positive blood cultures; 268 positive blood cultures and 175 rectal swab cultures were evaluated.

Results. Gram-negative bacteria accounted for 64.2% of all blood culture isolates, while non-fermentative Gram-negative bacteria represented 30.6% of all isolates and were detected in 32.1% of patients with positive blood culture. Comparison of two groups revealed differences in rectal swab microbiota: in patients with non-fermentative Gram-negative bloodstream infections, coagulase-negative staphylococci and *Candida spp.* were detected more frequently, whereas *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* predominated in patients without these pathogens. At the patient level, coagulase-negative staphylococci were found in at least

one rectal swab significantly more often in the group with non-fermentative Gram-negative bloodstream infections than in the comparison group (83.3% vs 44.4%; $p=0.029$).

Conclusion. These findings suggest that frequent detection of staphylococci in rectal swabs may serve

as a marker of dysbiosis alteration of rectal microbiota associated with an increased risk of subsequent bloodstream infections.

Key words: bloodstream infections, gut microbiome, rectal swabs, non-fermentative Gram-negative bacteria

Введение. Интенсивная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается одним из ключевых методов лечения заболеваний системы крови, однако её эффективность существенно ограничивается инфекционными осложнениями, прежде всего инфекциями кровотока (ИК), которые сохраняют значимый вклад в раннюю и позднюю заболеваемость и смертность реципиентов. Инфекции кровотока актуальны как при проведении химиотерапии, использовании современных нецитостатических лекарственных препаратов, включая моноклональные антитела, так и особенно при выполнении процедуры аллогенной или аутологичной ТГСК. Так, по данным современных обзоров и когортных исследований, инфекции кровотока развиваются у 20-30% реципиентов аллогенной ТГСК, тогда как у отдельных групп пациентов показатели могут быть выше в зависимости от профиля центра, структуры возбудителей и объёма антибактериальной профилактики [1-3]. При этом подчёркивается высокая частота ИК в разные периоды после ТГСК и их существенный вклад в раннюю смертность, а в структуре возбудителей нарастает роль грамотрицательных микроорганизмов [4, 5]. Важным фактором риска служит быстрота падения количества лейкоцитов и гранулоцитов. Низкий уровень нейтрофилов до начала химиотерапии – фактор риска развития тяжелой нейтропении и нейтропенических осложнений после завершения химиотерапии.

Среди грамотрицательных возбудителей особое место занимают неферментирующие бактерии — прежде всего *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и, в ряде центров, *Burkholderia cepacia complex*. Российские многоцентровые наблюдения показывают рост доли грамотрицательных бактерий и клиническую значимость неферментеров в этиологии ИК у больных с заболеваниями системы крови [6, 7].

Опасность данной группы возбудителей обусловлена сочетанием нескольких факторов: природной и приобретённой устойчивостью к антибиотикам, высоким риском неадекватной стартовой эмпирической терапии, тяжёлым течением сепсиса и значимой летальностью. Инфекции кровотока, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у онкогематологических пациентов ассоциированы с высокой заболеваемостью и смертностью, а неадекватная стартовая терапия ухудшает исходы [8, 9]. Для *Acinetobacter spp.* у гематологических больных описаны тяжёлое течение, частая карбапенемрезистентность и высокая 30-дневная летальность [10].

Stenotrophomonas maltophilia также рассматривается как возбудитель ИК с неблагоприятным прогнозом в популяции пациентов с гемобластомами и после ТГСК; для неё характерны внутренняя множественная устойчивость и клиническая связь с длительной госпитализацией, нейтропенией и предшествующей терапией карбапенемами [11, 12].

При наличии в стационаре значимого числа эпизодов, связанных с *Burkholderia cepacia complex*, этот возбудитель также следует рассматривать в ряду клинически важных неферментеров. Описаны вспышки в гематологических и онкологических отделениях, связь с госпитальной средой и медицинскими растворами, а также инфекции у пациентов с тяжёлой иммуносупрессией [13]. Более современные данные указывают, что у больных с гематологическими злокачественными заболеваниями *Burkholderia cepacia complex* может проходить путь от колонизации к инвазивной инфекции и ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом [14].

Таким образом, неферментирующие грамотрицательные бактерии представляют особую угрозу для гематологических пациентов, поскольку сочетают госпитальную адаптацию, высокую резистентность, ограниченные возможности ранней терапии и способность вызывать тяжёлые ИК. Изучение их роли в локальной структуре ИК, а также факторов, связанных с предшествующей колонизацией, имеет практическое значение для микробиологического мониторинга и ранней стратификации риска.

В последние годы всё большее внимание уделяется роли кишечной микробиоты как источника и маркера инфекционных осложнений. Показано, что состав микробиома до начала терапии и последующая утрата его разнообразия связаны с вероятностью последующих ИК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В зарубежном исследовании Е. Montassier и соавт. [15] продемонстрировано, что исходный фекальный микробиом позволяет прогнозировать риск ИК, связанных с химиотерапией, а работа М. Kelly и соавт. [16] показала, что штаммы, вызывавшие мукозит после ТГСК, выявлялись в кишечной микробиоте ещё до эпизода бактериемии.

Российские данные подтверждают клиническую значимость кишечной колонизации у данной категории больных. В исследовании Г.А. Клясовой и соавт. [17] установлено, что колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями у реципиентов алло-ТГСК ассоциирована с повышенной вероятностью развития инфекций кровотока. В наших ранних работах [18,

19] также подчёркивается преобладание эндогенного пути инфицирования при гемобластозах и у реципиентов ауто-ТГСК, при котором важную роль играют транслокация бактерий из кишечника, дисбиоз и антибактериальная терапия.

Таким образом, современная концепция рассматривает ИК после ТГСК как результат взаимодействия нейтропении, мукозита, антибиотик-индуцированного дисбиоза и колонизации кишечника потенциально патогенными микроорганизмами. Изучение изменений ректальной и кишечной микрофлоры представляет практический интерес для ранней стратификации риска, микробиологического мониторинга и оптимизации профилактики и терапии инфекций у пациентов с гематологическими опухолями.

Цель настоящего исследования заключается в определении связи между изменением микробного пейзажа мазков со слизистой кишечника у онкогематологических пациентов и риском развития инфекций кровотока.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 140 больных с различными опухолевыми заболеваниями системы крови, проходивших лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2025 году. На подъеме температуры, до начала противомикробного лечения и регулярно при эпизодах лихорадки у пациентов проводился забор крови для проведения бактериологического исследования. Культивирование посевов крови осуществляли в автоматическом анализаторе BacT/ALERT 3D (BioMerieux, Франция) согласно инструкции производителя. Единовременно у пациента производился забор крови в 2 флакона – для культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов. Фенотипическую идентификацию

проводили классическими микробиологическими методами, а также с помощью микробиологического масс-спектрометра MALDI-TOF AUTOF MS2600 (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Китай).

Всего за 2025 год от 140 пациентов было обследовано 1186 гемокультур. В исследование были включены результаты 268 положительных гемокультур, полученных от 53 пациентов (24 женщины и 29 мужчин в возрасте 18-78 лет, медиана возраста 59 лет).

У пациентов с положительными гемокультурами анализировали бактериологические исследования мазков со слизистой прямой кишки (всего 175 исследований). Забор мазков производился при поступлении в клинику, а затем каждые 7 дней пребывания в стационаре или при подъеме температуры. Сбор проб производили согласно действующей нормативной документации [20]. В бактериологической лаборатории исследование мазков проводили на различных агаризованных средах, а идентификацию проводили классическими микробиологическими методами и с помощью микробиологического масс-спектрометра MALDI-TOF AUTOF MS2600.

Статистический анализ. При анализе выявленной флоры использовали количественные величины и процентные значения. Долю микроорганизмов в процентах рассчитывали от общего количества выделенных клинически значимых микробов (грамположительных, грамотрицательных, грибов). Статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего за 2025 год было обследовано 1186 гемокультур от 140 пациентов, у 53 пациентов (268 гемокультур) были положительные результаты (37,9%). Структура микроорганизмов, выделенных из положительных гемокультур представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также микромицеты, выделенные из гемокультур больных с различными опухолевыми заболеваниями системы крови

Микроорганизмы, выделенные из положительных гемокультур больных гемобластозами	Доля микроорганизмов, выделенных из положительных гемокультур %
Грамположительные микроорганизмы	
КНС	20,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,4
<i>Streptococcus viridans</i>	0,75
ИТОГО	35,05
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>Escherichia coli</i>	9,7
<i>Enterobacter spp.</i>	23,9
<i>Pseudomonas spp.</i>	5,2
<i>Burkholderia cepacia</i>	6,0
<i>Acinetobacter ursingii</i>	2,2
Другие НФГОВ	17,2
ИТОГО	64,2
Грибы	
<i>Candida parapsilosis</i>	0,75

Примечание. КНС – коагулазонегативные стафилококки; НФГОВ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

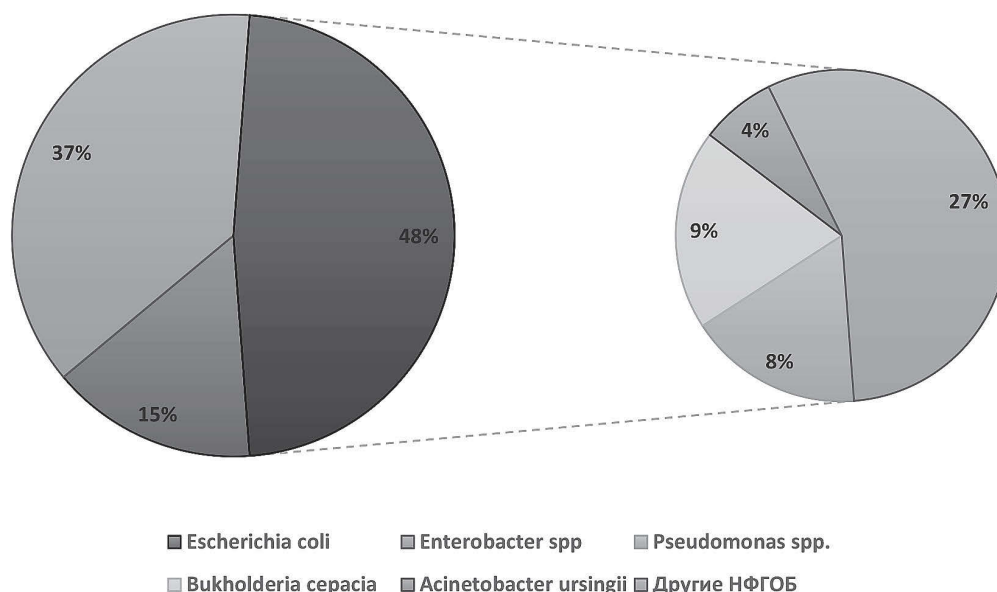


Рисунок 1. Структура грамотрицательных микроорганизмов, выделенных в крови пациентов

Как видно из таблицы 1, доля грамотрицательных микроорганизмов значительно превысила долю грамположительных и составила 64,2%. При этом, если среди грамположительных микроорганизмов значительную долю, ожидаемо, составили КНС (59,6%), то среди грамотрицательных бактерий в 48% случаев это были НФГОБ, включая *Pseudomonas spp.*, *Bukholderia cepacia* и *Acinetobacter ursingii* (рисунок 1). Среди общего количества выделенных микроорганизмов НФГОБ составили 30,6 %.

Среди 53 пациентов с подтвержденной инфекцией кровотока НФГОБ выделялись у 17 человек, что составило 32,1% (8 женщин и 9 мужчин в возрасте от 18 до 75 лет, медиана возраста составила 62 года).

В предыдущих наших ранних работах [18, 19] было показано, что инфекции кровотока в основном имеют эндогенный путь заражения. В настоящей работе, на основании полученных данных было решено ретроспективно проанализировать и сравнить флору, выделенную при посевах ректальных мазков пациентов, у которых были зафиксированы положительные результаты анализа гемокультур. Пациентов разделили на две группы: с инфекцией кровотока с НФГОБ (17 человек) и с инфекцией кровотока без участия НФГОБ (36 человек). Сравнительная характеристика спектра выделенных микроорганизмов представлена на рисунках 2 и 3.

Из приведенных данных видно, что микробный пейзаж у сравниваемых групп несколько отличался. У группы пациентов, в крови которых НФГОБ не высевались, флора в основном представлена кишечной палочкой и энтерококками (63,7%). Во второй же группе частота встречаемости этих бактерий снизилась до 50,4%, зато значительно возросли доли КНС и грибов рода *Candida* (20,8% и 6,4%, против 14,4% и 0,9% у первой группы, соответственно).

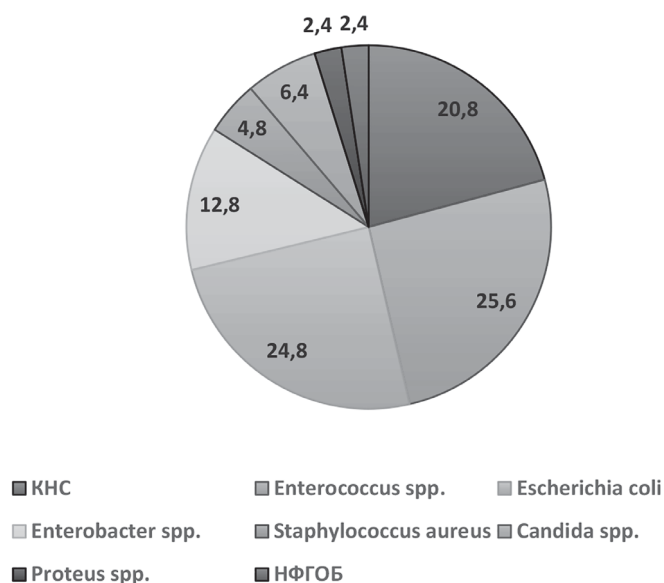


Рисунок 2. Структура микроорганизмов, выделенных из ректальных мазков пациентов с НФГОБ в крови

Следует учитывать, что выявленные различия в структуре микроорганизмов были получены при анализе всех выделений из ректальных мазков, при этом у пациентов мазки выполнялись многократно. В связи с этим нами была подсчитана частота выявления КНС хотя бы в одном ректальном мазке у пациентов обеих групп. У пациентов, у которых в крови были выявлены НФГОБ, стафилококки хотя бы в одном ректальном мазке выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов другой группы (83,3% против 44,4%, $p=0,029$).

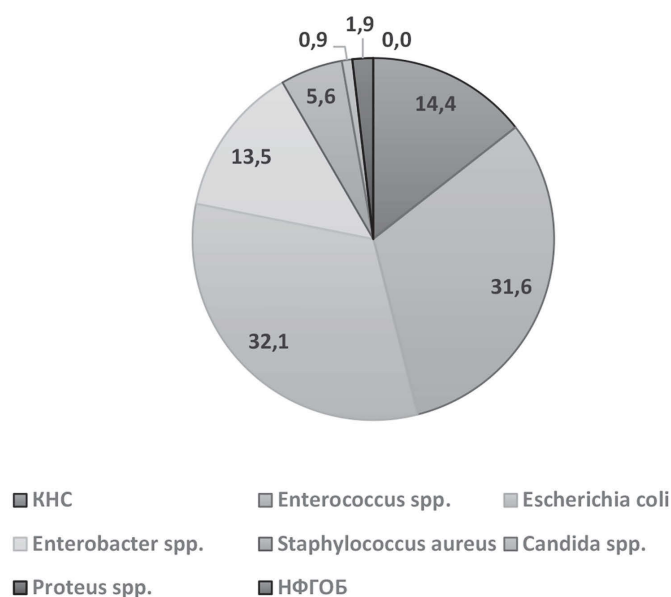


Рисунок 3. Структура микроорганизмов, выделенных из ректальных мазков пациентов, у которых НФГОБ в крови не выявлялись

В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов, у которых в ректальных мазках чаще выявлялись стафилококки, в последующем достоверно чаще регистрировалась бактериемия, вызванная неферментирующими грамотрицательными бактериями. На первый взгляд такая ассоциация выглядит парадоксальной, поскольку стафилококки и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы относятся к разным этиологическим и клиническим группам. Однако современные данные о микробиоте у онкогематологических пациентов и пациентов в пост-трансплантационном периоде, позволяют предположить, что подобная связь может отражать не прямую этиологическую преемственность, а более сложные процессы дисбиоза, утраты колонизационной резистентности и повреждения слизистого барьера.

Одним из наиболее вероятных объяснений является то, что выявление стафилококков в ректальных мазках выступает не как непосредственный источник последующей бактериемии, а как маркер глубокой перестройки кишечной и перианальной микробиоты. В работе E. Montassier и соавт. [15] показано, что исходный состав кишечной микробиоты у пациентов, у которых впоследствии развивалась инфекция кровотока после химиотерапии, отличался снижением разнообразия и изменением структуры бактериального сообщества; среди таксонов, ассоциированных с последующими ИК, отмечались в том числе представители *Staphylococcaceae*. Это позволяет рассматривать появление стафилококков как признак неблагоприятного микробиотического профиля, предрасполагающего к инфекционным осложнениям.

Сходная логика прослеживается и в более поздних исследованиях микробиома у больных острым миелоидным лейкозом. S. McMahon и соавт. [21] показали, что вклад кишечного и орального микробиома в развитие бактериемии у таких пациентов значим, однако доминирование в микробиоте инфекционного агента наблюдается не во всех случаях. При этом при ИК, вызванных *Pseudomonas spp.*, относительная представленность *Pseudomonas* в стуле была выше, чем у пациентов без такой инфекции. Это означает, что транслокация из кишечника или слизистых оболочек вполне вероятна, но её нельзя свести к упрощённой схеме, при которой именно микроорганизм, чаще всего выделяемый при скрининговом мазке, обязательно становится возбудителем бактериемии.

Второй важный механизм связан с антибиотическим давлением. Частота инфекций возрастает в связи с развитием лейкопении и нейтропении у больных, получающих различные программы химиотерапии, что требует назначения антибиотиков. В нашей группе гематологических больных, особенно в условиях глубокой нейтропении (количество гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), мукозита и длительной госпитализации, антибактериальная терапия резко меняла состав микробиоты, снижая её биоразнообразие и разрушая колонизационную резистентность. Вместо сбалансированного сообщества начинает доминировать один тип бактерий, в частности *Proteobacteria*. Однако в наших ранних исследованиях [22, 23] было показано, что назначение эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении существенно снижает плотность *Proteobacteria* в кишечном микробиоме, снижается количество лактобацилл и развивается анаэробный дисбаланс. В исследовании M. Pettigrew и соавт. [24] также подчеркивается, что нарушение структуры желудочно-кишечной микробиоты ассоциировано с повышенным риском колонизации карбапенем-резистентными *Pseudomonas aeruginosa*; различные антибиотики по-разному влияли на вероятность такой колонизации. Следовательно, стафилококки в ректальном мазке могут отражать ситуацию, в которой нормальная кишечная флора уже подавлена, а значит создаются условия для колонизации и последующей инвазии неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Третье объяснение связано с повреждением слизистого барьера. В гематологических отделениях сосредоточены больные, которые представляют собой группу риска вторичной инфекции, в том числе сепсиса. У пациентов после интенсивной химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, кишечник рассматривается как один из ключевых резервуаров возбудителей мукозально-ассоциированной инфекции кровотока. Химиотерапевтические препараты и высокодозная терапия вызывают мукозит. Это создаёт «ворота» для проникновения бактерий из просвета кишечника

в подслизистый слой и далее в кровоток [25]. В исследовании M. Kelly и соавт. [16] показано, что бактериальные штаммы, вызвавшие мукозит, нередко выявлялись в кишечной микробиоте ещё до развития бактериемии, а изменения их представленности предшествовали большинству эпизодов ИК. Это хорошо согласуется с наблюдением, при котором стафилококки в ректальном мазке могут быть индикатором нарушенного барьера, тогда как в кровь затем проникают более инвазивные и клинически значимые неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы.

Заключение. Таким образом, нами была выявлена связь между изменением микробного пейзажа мазков со слизистой кишечника у онкогематологических пациентов и риском развития инфекций кровотока. Полученные данные могут быть интерпретированы как отражение связи между дисбиотической перестройкой ректальной флоры и повышенным риском последующих ИК, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями, включая *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia* и, при наличии локальной циркуляции, *Burkholderia cepacia complex*. Наиболее обоснованной представляется трактовка, согласно которой частое выделение стафилококков из ректальных мазков является суррогатным маркером тяжёлого дисбиоза и нарушения колонизационной резистентности, а не прямым предиктором именно стафилококковой бактериемии. В этой модели стафилококки отражают состояние микробиоты, при котором подавлены защитные анаэробные и комменсальные сообщества, усилено действие антибиотического отбора, а слизистый барьер повреждён. На таком фоне возрастает вероятность колонизации и транслокации неферментирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* и других госпитальных оппортунистов.

С практической точки зрения полученный результат может иметь значение как для стратификации риска, так и для организации микробиологического мониторинга. Мониторинг состава кишечного микробиома может помочь в раннем выявлении пациентов из группы высокого риска развития инфекций кровотока. Таким образом, кишечник становится источником патогенов для кровотока из-за сочетания прямого повреждения слизистой, нарушения микробиоценоза и общего иммунодефицита, развивающегося на фоне противоопухолевого лечения.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, его ретроспективный характер создает возможность систематических ошибок, связанных с неполнотой документации в исторической когорте. Во-вторых, относительно небольшой размер современной когорты ограничивает статистическую мощность при анализе редких осложнений. При этом несмотря на то, что исследование выполнено на базе одного центра, наша выборка является одной из первых в России, по результатам которой выявлена связь между изменением микробного пейзажа мазков со слизистой кишечника у онкогематологических пациентов и риском развития инфекций кровотока. Полученные результаты согласуются с данными международных когортных исследований.

Если наблюдаемая ассоциация подтвердится на большей выборке, наличие стафилококков в ректальных мазках можно рассматривать как возможный неблагоприятный сигнал, указывающий на выраженный дисбиотический профиль и повышенную вероятность последующей бактериемии, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями. В перспективе это знание открывает пути для профилактики и терапии: коррекция микробиоты (пробиотики, пребиотики, в отдельных случаях – трансплантация фекальной микробиоты) рассматривается как потенциальная стратегия для снижения риска инфекций. Однако для окончательной интерпретации важно дополнительно проанализировать возможные смешивающие факторы: глубину и длительность нейтропении, использование гемопозитических ростовых факторов, характер предшествующей антибактериальной терапии, наличие мукозита, длительность госпитализации, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также наличие центрального венозного катетера. Работа в этом направлении продолжается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Представление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eichhorn S., Rudin L., Ramasamy C. et al. Elevated Likelihood of Infectious Complications Related to Oral Mucositis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes and Risk Factors // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 16. – e2657. doi: 10.3390/cancers17162657.
2. Sava M., Bättig V., Gerull S. et al. Bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell recipients from the Swiss Transplant Cohort Study: trends of causative pathogens and resistance rate // *Bone Marrow Transplantation*. – 2023. – Vol. 58. – P.115-118. doi: 10.1038/s41409-022-01851-y.
3. Gill J., Busca A., Cinatti N., Passera R. Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation:

- Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – e742. doi: 10.3390/microorganisms11030742
4. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *Гематология и трансфузиология*. – 2022. – Т.67, № 1, – С. 90-107. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107.
 5. Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А. и др. Инфекции кровотока у пациентов после первой аллогенной трансплантации костного мозга // *Вопросы онкологии*. – 2023. – Спец.вып.: Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2023». – С. 399-400.
 6. Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Федорова А.В. и др. Эволюция грамотрицательных бактерий в этиологии инфекций кровотока у больных с гематологическими заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования // *Гематология и трансфузиология*. – 2024. – Т. 69, № 1 (приложение). – С. 138-139.
 7. Федорова А.В., Куцевалова С.М., Клясова Г.А. и др. Неферментирующие бактерии — возбудители инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови: результаты проспективного многоцентрового исследования // *Гематология и трансфузиология*. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 202-215.
 8. Rojo-Cebrecos C., Laporte-Amargós J., Peña M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in Patients with Cancer: Differences between Patients with Hematological Malignancies and Solid Tumors // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11. – e1132. doi: 10.3390/pathogens11101132.
 9. Kessel J., Bug G., Steffen B. et al. Risk factors and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections (PABSI) in hematological patients: a single center retrospective cohort study // *Infection*. – 2025. – Vol. 53. – P. 1383-1392. doi: 10.1007/s15010-024-02453-0
 10. Li J., Feng X., Wang J. et al. *Acinetobacter* spp. bloodstream infection in hematological patients: a 10-year single-center study // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – e796. doi: 10.1186/s12879-023-08789-6
 11. Gill E., Gill C., McEvoy C. Validation of a *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection prediction score in the hematologic malignancy population // *Annals of Hematology*. – 2024. – Vol. 103. – P. 1745-1752. doi: 10.1007/s00277-024-05686-z
 12. Lupia T., Carnevale-Schianca F., Vita D. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Haematological Malignancies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Series including Cefiderocol-Based Regimens // *Medicina (Kaunas)* – 2024. – Vol. 60, № 1. – e88. doi: 10.3390/medicina60010088
 13. Baul S.N., De R., Mandal P.K. et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* Infection: a Systematic Study in a Hematolo-oncology Unit of a Tertiary Care Hospital from Eastern India // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – e2018051. doi: 10.4084/mjhid.2018.051
 14. Liu Z., Xie Y., Liang P. et al. Clinical characteristics and prognostic impact of *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection in patients with hematologic malignancies // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2026. – Vol.16. – e1728965. doi: 10.3389/fcimb.2026.1728965
 15. Montassier E., Al-Ghalith G., Ward T. et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection // *Genome Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – e49. doi: 10.1186/s13073-016-0301-4
 16. Kelly M.S., Ward B.V., Severn C.J. Gut Colonization Preceding Mucosal Barrier Injury Bloodstream Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 2274-2280. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.019
 17. Клясова Г.А., Ахмедов М.И., Кузьмина Л.А. и др. Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении // *Онкогематология*. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 88-100. doi: 10.17650/18188346.2023.18.1.88.100
 18. Чеботкевич В.Н., Кулешова А.В., Киселева Е.Е., Архипов Г.С. Этиопатогенетические особенности инфекций у больных гемобластомами при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Вестник Новгородского Государственного Университета*. – 2020. – № 3(119). – С. 62-66.
 19. Чеботкевич В.Н., Кулешова А.В., Бессмельцев С.С. и др. Микробиота кишечника как предиктор развития инфекций у онкогематологических больных при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *МЕДЛАН.РУ* – 2023. – Т. 24, №1. – С. 1060-1069.
 20. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Методические указания (МУ 4.2.2039-05). – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 126 с.
 21. McMahon S., Sahasrabhojane P., Jiwoong K. et al. Contribution of the Oral and Gastrointestinal Microbiomes to Bloodstream Infections in Leukemia Patients // *Microbiol Spectr*. – 2023 – Vol. 11, № 3. – e0041523. doi: 10.1128/spectrum.00415-23
 22. Чеботкевич В.Н., Ковалев А.А., Стома И.О. и др. Изменения микробиома кишечника у пациентов с множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Вестник гематологии*. – 2022. – Т. XVIII, №1. – С. 4-7.
 23. Кулешова А.В., Чеботкевич В.Н. Изменение состава микробиоты как предиктор развития инфекций кровотока при гемобластозах // *Вестник Новгородского Государственного Университета*. – 2022. – Т. 129, №4. – С. 84-86.
 24. Pettigrew M.M., Gent J.F., Kong Y. et al. Gastrointestinal Microbiota Disruption and Risk of Colonization with Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit Patients // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.69, № 4. – P. 604-613. doi: 10.1093/cid/ciy936.
 25. Множественная миелома: рук. для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – М.: МК, 2016. – 504 с.

Жернякова А.А.^{1,2}, Крысюк О.Б.^{1,3}, Бессмельцев С.С.^{1,2}, Сидоркевич С.В.^{1,2}

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²ФГБУЗ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ: УСПЕХИ, ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Резюме. Значительные успехи, достигнутые при использовании терапии с введением Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T) у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, способствуют расширению спектра показаний и увеличению частоты применения терапии CAR-T по всему миру. Тем не менее, клинические успехи не позволяют полностью излечить ряд патологий системы крови, сохраняется риск рецидива заболевания. Другой проблемой является целый ряд серьезных побочных проявлений данного вида терапии, которые в ряде случаев могут быть летальными.

В настоящее время наибольший интерес представляет расширение показаний к применению данного варианта терапии при солидных опухолях, аутоиммунных заболеваниях и незлокачественных заболеваниях системы крови. Несмотря на

определенные успехи в лечении гематологических злокачественных новообразований, применение CAR-T-клеточной терапии при солидных опухолях сопряжено с рядом трудностей, касающихся выбора антигена, а также вопросов переносимости и безопасности. Продолжаются исследования, направленные на совершенствование конструкции CAR-T-клеток для повышения терапевтической эффективности и безопасности метода.

Целью данного обзора явилось проведение анализа современного состояния применения препаратов генной и клеточной терапии на примере наиболее широко проводимой терапии с введением Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором – CAR-T клеточной терапии.

Ключевые слова: CAR-T, химерный антигенный рецептор, иммунотерапия

Zherniakova A.A.^{1,2}, Krysiuk O.B.^{1,3}, Bessmeltsev S.S.^{1,2}, Sidorkevich S.V.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency"

²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

³Saint Petersburg State University

CAR-T CELLULAR THERAPY TODAY: ACHIEVEMENTS, CHALLENGES, AND PROSPECTS

Abstract. Significant advances achieved with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in patients with hematologic malignancies are enabling an expansion of the indications for CAR-T and the increased use of CAR-T therapy worldwide. However, clinical success does not ensure a complete cure for a number of hematologic malignancies, and the risk of disease relapse persists. Another issue involves a range of serious adverse effects associated with this type of therapy, which can be fatal in some cases.

Currently, there is a significant interest in expanding the application of this therapeutic approach to solid tumors, autoimmune diseases, and non-malignant hematologic disorders. Despite some success in treating

hematologic malignancies, the use of CAR-T therapy for solid tumors presents a number of challenges regarding antigen selection, as well as tolerability and safety. Research aimed at refining the design of CAR-T cells to enhance the therapeutic efficacy and safety of the method is ongoing.

The aim of this review was to analyze the current status of gene and cell therapies, focusing on the most widely implemented approach: the administration of T-lymphocytes with chimeric antigen receptors (CAR-T therapy).

Keywords: CAR-T, chimeric antigen receptor, immunotherapy

Введение. Можно смело утверждать, что разработка и широкое клиническое применение терапии, основанной на введении клеток с химерным рецептором (CAR – chimeric antigen receptor), является наиболее важным событием последнего десятилетия в терапии целого ряда заболеваний. Наиболее

широкое распространение получило применение Т-лимфоцитов с химерным рецептором (CAR-T).

С момента первых экспериментальных введений модифицированных клеток до широкого клинического применения CAR-продуктов был накоплен существенный положительный клинический опыт,

который позволил предложить первый препарат тисагенлеклеусел – анти-CD19 CAR-T [1] для терапии пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Так, в многоцентровом исследовании II фазы ELIANA были подтверждены эффективность и относительная безопасность тисагенлеклеусел [2]. Полученные результаты оказали решительное влияние на то, что в августе 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) впервые одобрило тисагенлеклеусел (CTL-019; Kymriah® – Кимрайя) для пациентов в возрасте до 25 лет с В-клеточным ОЛЛ с рефрактерным течением или при втором или более позднем рецидиве [3]. Впоследствии, в исследовании JULIET при использовании тисагенлеклеусел у пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой объективный ответ был зарегистрирован у 52% пациентов, полный – у 40%. Спустя год наблюдения ни медиана длительности ответа, ни медиана общей выживаемости не были достигнуты [4]. Полученные обнадеживающие результаты способствовали расширению клинического применения препарата. В Российской Федерации тисагенлеклеусел был зарегистрирован Министерством здравоохранения в апреле 2023 года [5].

Затем, в октябре 2017 года для терапии В-клеточных лимфом одобрение FDA получил аxicabtagene ciloleucel (KTE-C19; Yescarta®). J.N. Kochenderfer и соавт. показали перспективность использования анти-CD19-CD28ζ в отношении как агрессивных, так и индолентных В-клеточных неходжкинских лимфом [6]. Впоследствии была продемонстрирована эффективность препарата при рефрактерности или рецидивах лимфом после как минимум двух линий терапии [7-8].

Lisocabtagene maraleucel (JCAR017; Breyanzi®) стал третьим анти-CD19 CAR-T, который получил одобрение FDA в феврале 2021 года для лечения В-крупноклеточной лимфомы в третьей и последующих линиях терапии. В основе структуры lisocabtagene maraleucel лежит 4-1BBζ. Различия между ним и тисагенлеклеусел заключаются в использовании иного спейсерного и трансмембранного доменов. В исследовании TRANSCEND NHL 001 провели оценку эффективности lisocabtagene maraleucel у 256 пациентов с В-крупноклеточной лимфомой. Общий и полный ответы наблюдали у 73% и 53% пациентов соответственно; годовая общая выживаемость и выживаемость без прогрессии были на уровне 58% и 44% [9, 10].

В дальнейшем все три анти-CD19 CAR-T сравнили в рандомизированных исследованиях со стандартом второй линии терапии В-крупноклеточной лимфомы – высокодозной химиотерапией с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Только аxicabtagene ciloleucel (ZUMA-7) и lisocabtagene maraleucel (TRANSFORM),

но не тисагенлеклеусел (BELINDA) продемонстрировали значимое преимущество по показателям бессобытийной выживаемости в сравнении с группой стандартного лечения, что послужило основанием для выдачи в 2022 году FDA разрешения на применение этих CAR-T во второй линии терапии заболевания [10-13].

К препаратам на основе CAR-T-клеток, относятся идекабтагена виклейсел (Idecabtagene vicleucel – одобрен FDA в августе 2021 года), орвакабтаген аутолейсел (Orvacabtagene autoleucel) и цилтакабтаген аутолейсел (Ciltacabtagene autoleucel) – одобрен FDA в феврале 2022 года, а в мае того же года — в Европейском союзе, которые используются для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Эти препараты изготавливаются из аутологичных клеток, полученных от пациента методом афереза, и содержат химерный антигенный рецептор (CAR), действие которого направлено на ассоциированный с заболеванием линейный антиген (антиген созревания В-лимфоцитов – BCMA, B cell maturation antigen). Ранние клинические испытания CAR-T клеточной терапии показали обнадеживающие результаты при множественной миеломе [14].

Сфера применения, показания к назначению и сроки введения CAR-T-продуктов постоянно расширяются, за последние пять лет отмечают выраженное увеличение активности в сфере не только клинического применения, но и разработки новых CAR-T-продуктов различной структуры к разным «мишеням».

Цель работы – проведение анализа современного состояния применения препаратов генной и клеточной терапии на примере наиболее широко проводимой терапии с введением Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором - CAR-T клеточной терапии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы научные публикации, посвященные использованию терапии CAR-T. Для изучения были выбраны работы, опубликованные в период с 2018 по 2026 год.

Результаты и обсуждение. Согласно последнему отчету Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT), опубликованному в 2026 году, сфера применения CAR-T-терапии стремительно расширилась [15]. Указанный отчет охватил период с 2018 по 2024 год и представил наиболее полные статистические данные по применению данной терапии на настоящее время.

Согласно данным EBMT, общее количество зарегистрированных случаев применения CAR-T увеличилось с 301 в 2018 году до 6082 в 2024 году, что соответствует приросту на 24,5% по сравнению с 2023 годом и увеличению более чем в 20 раз в сравнении с 2018 годом. Примечательно, что совокупное количество случаев CAR-T-терапии, проведенной

в период с 2018 по 2024 год, превысило 20 тысяч. Ожидается, этот показатель продолжит расти в ближайшие годы, что свидетельствует об ускоренном внедрении данного метода терапии в клиническую практику (Рисунок 1).

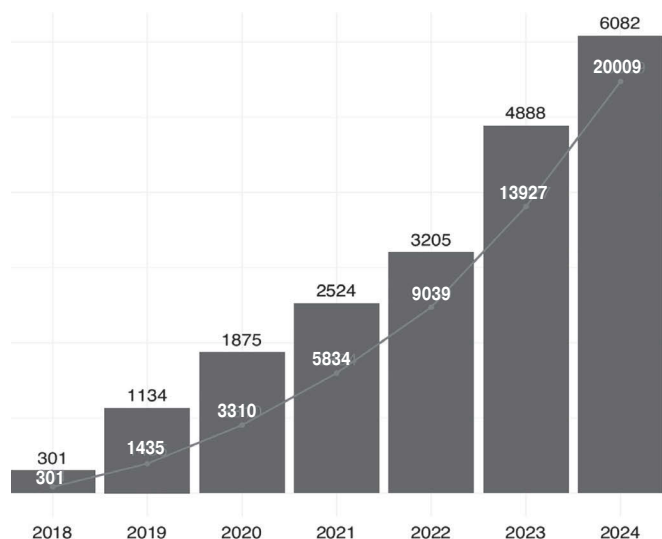


Рисунок 1. Количество пациентов, получивших CAR-T терапию за период 2018-2024 годов (EBMT, 2026)

Среди всех зарегистрированных случаев проведения CAR-T-терапии 99,3% пришлось на инфузии аутологичных CAR-T-клеток ($n = 6037$) и лишь в 45 случаях были использованы аллогенные препараты. Основным показанием для применения аутологичных CAR-T-клеток остаются лимфоидные злокачественные новообразования ($n = 5868$), на долю которых пришлось 97% процедур. Количество инфузий CAR-T-клеток при неходжкинских лимфомах (70,5% случаев) увеличилось с 3437 в 2023 году до 4283 в 2024 году, продемонстрировав рост примерно на 25% за год. Среди неходжкинских лимфом преобладающим диагнозом была диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ($n = 3215$; 53% от всех показаний к CAR-T-терапии), далее – фолликулярная лимфома (7%), лимфома из клеток мантийной зоны (7%), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (2%) и другие В-клеточные неходжкинские лимфомы (2%). На рисунке 2 представлены основные препараты, одобренные к применению при различных вариантах неходжкинских В-клеточных лимфом.

На долю лимфомы Ходжкина и хронического лимфолейкоза пришлось менее 0,4% показаний к CAR-T-терапии, а случаев Т-клеточных лимфом было зарегистрировано не более 5 за 2024 год. Указанные варианты лимфом скорее исключение из правил, нежели общее показание к CAR-T-терапии.

Заболевание	Одобрённый CAR T	Дата одобрения	Вид	Костимуляторный домен	Клиническое исследование
Диффузная В-клеточная лимфома	axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel	10/2017 05/2018 02/2021	CD19 CD19 CD19	CD28-CD3zeta 41BB-CD3zeta 41BB-CD3zeta	ZUMA-1 JULIET TRANSCEND
Мантийноклеточная лимфома	brexucabtagen autoleucel	07/2020	CD19	CD28-CD3zeta	ZUMA-2
Фолликулярная лимфома	axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel,	03/2021 05/2022	CD19 CD19	CD28-CD3zeta 41BB-CD3zeta	ZUMA-5 ELARA

Рисунок 2. Основные анти-CD19 CAR-T клеточные продукты, применяемые при отдельных видах неходжкинских В-клеточных лимфом

Напротив, число случаев применения CAR-T-терапии при множественной миеломе увеличилось на 50% в 2024 году (1102 против 736), сохранив второе место по частоте показаний к CAR-T-терапии, что составило 19% от общего объема проводимой аутологичной CAR-T-терапии. Далее, по частоте показаний – ОЛЛ (8%, $n = 480$), в 87% случаев это случаи ОЛЛ не в первой полной ремиссии. Миелоидные новообразования по-прежнему составляют весьма малую долю показаний к CAR-T-терапии. В 2024 году зарегистрировано лишь 19 случаев, из которых 53% пришлось на острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) не в стадии ремиссии, а 26,3% – на хронический миелоидный лейкоз не в первой хронической фазе.

Согласно отчетам и данным EBMT на долю солидных опухолей пришлось до 1,4% случаев и 23% из них составляют герминогенные опухоли. Количество случаев применения CAR-T-терапии при аутоиммунных заболеваниях выросло с 36 в 2023 году до 60 в 2024 году, что соответствует росту на 67%. Системная красная волчанка остается наиболее частым показанием (35%), за ней следуют системная склеродермия (21,7%), рассеянный склероз (6,7%) и другие – 36,7% [15-17].

Все чаще отмечают случаи повторных инфузий CAR-T-клеток. Так, в 2024 году в общей сложности 109 пациентов получили вторую или последующую инфузию аутологичных CAR-T-клеток. Вместе с тем, в 2024 году зарегистрировано 45 случаев аллогенной CAR-T-терапии по сравнению с 84 случаями в 2023 году. Среди них на долю ОЛЛ вне первой полной ремиссии пришлось 47% случаев (56% в 2023 году), ОМЛ – 29%, солидных опухолей – 9%, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы – 9%, других В-клеточных неходжкинских лимфом – 4,5%. Кроме того, в 2024 году было зафиксировано 5 случаев повторных (второй или последующей) инфузий аллогенных CAR-T-клеток. Из 6082 пациентов, получавших CAR-T-терапию в 2024 году, 206 (3,4%) были детьми; 175 (85%) из них получили аутологичную, а 31 – аллогенную CAR-T-терапию.

Также EBMT сообщали о 38 пациентах, получавших генную терапию по поводу доброкачественных заболеваний (86,8%, $n = 33$), из них у 13 пациентов были диагностированы наследственные нарушения обмена веществ, у 9 – первичные иммунодефициты, у 7 – талассемия и у 4 – серповидноклеточная анемия [15, 18, 19].

Несмотря на то, что CAR-T-клеточная терапия продемонстрировала доказанную высокую эффективность при лечении гематологических и солидных опухолей, она также сопровождается рядом побочных эффектов и проблем безопасности. Кроме того, сохраняются трудности клинического применения (высокая стоимость, ограниченная доступность, рецидивы заболевания), способные ограничить ее широкое распространение в клинической практике [20].

Среди побочных проявлений наиболее частым является синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), частота его возникновения составляет 20–50% [20]. При разрушении опухолевых клеток CAR-T клетки высвобождают большое количество цитокинов, что приводит к гиперактивации иммунной системы и системной воспалительной реакции [22, 23]. Легкие формы СВЦ могут проявляться такими симптомами, как лихорадка, озноб и головная боль, тогда как тяжелые формы способны вызвать опасные для жизни состояния, включая артериальную гипотензию, дыхательную недостаточность и полиорганную недостаточность [24]. Кроме того, CAR-T-клетки характеризуются стойкой пролиферацией, что может привести к нарушению функций органов. СВЦ также может провоцировать анемию, тромбоцитопению и лейкопению, что вызывает спонтанные кровотечения и повышает риск инфекционных осложнений [25]. Высвобождение цитокинов может приводить к снижению численности лимфоцитов и других клеток иммунной системы [26]. Такая лимфодеплегия влечет за собой общее уменьшение количества иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты и NK-клетки, что приводит к развитию цитопении. Помимо этого, истощение клеток-предшественников в системе кроветворения может снизить выработку зрелых эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [27].

Нейротоксичность (синдром, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками) встречается реже, чем СВЦ (2-64% случаев). Механизм ее развития обусловлен тем, что CAR-T-клетки могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Проявления нейротоксичности разнообразны: от легкой спутанности сознания и тремора до тяжелых состояний, таких как судороги, энцефалопатия, отек головного мозга.

Синдром активации макрофагов, В-клеточная аплазия, кардиоваскулярная, легочная токсичность и иные осложнения также могут развиваться при проведении терапии CAR-T. К числу возможных побочных эффектов также относятся головная боль, кома и неврологические нарушения [28]. Более того, возможны эффекты типа «on-target/off-tumor» (воздействие на мишень вне опухоли), когда CAR-T-клетки атакуют не клональные, а нормальные клетки, экспрессирующие целевой антиген, в то время как клетки, не экспрессирующие этот антиген, остаются нетронутыми [22]. Неспецифические эффекты CAR-T-клеточной терапии, вероятно, обусловлены воспалительными реакциями, которые могут быть запущены в ходе данного лечения [29].

При проведении CAR-T-клеточной терапии также можно столкнуться с такими проблемами, как тоновая сигнализация, потеря антигена и низкая плотность антигена [30]. Под тоновой сигнализацией понимают состояние, при котором CAR-T-клетки остаются активными и высвобождают

цитокины даже при отсутствии обычной стимуляции, что потенциально может привести к цитотоксичности и избыточному воспалению [31]. Потеря антигена происходит, когда опухолевые клетки утрачивают антигены, на которые изначально были нацелены CAR-T-клетки. В результате CAR-T-клетки теряют способность эффективно уничтожать такие опухолевые клетки, что ведет к неудаче лечения или рецидиву заболевания [32]. Серьезной проблемой также является низкая плотность антигена, означающая, что на поверхности целевых опухолевых клеток представлено меньше антигенов. Такая низкая плотность может препятствовать точному распознаванию и атаке целевых клеток со стороны CAR-T-клеток, тем самым снижая эффективность терапии [33].

Установлено, что благодаря совершенствованию конструкции CAR-T-клеток и внедрению технологий переключаемой активации эти клетки могут оставаться в неактивном состоянии или регулировать свою активность при отсутствии стимуляции [34]. Для решения проблем потери антигена и низкой плотности антигена разрабатываются CAR-T-клетки, нацеленные на несколько антигенов одновременно. Такая двунаправленность позволяет атаковать сразу несколько мишеней и снизить негативные последствия утраты одного из антигенов [30]. Кроме того, для усиления способности CAR-T-клеток распознавать опухолевые клетки и проявлять цитотоксическую активность используются костимуляторные молекулы [32]. На фенотип и функциональные характеристики CAR-T-клеток влияет и выбор костимуляторного домена.

Эффективность CAR-T-клеточной терапии также ограничивается особенностями выбора и гетерогенностью опухолевых антигенов-мишеней [35]. Уровень экспрессии антигенов варьирует в зависимости от типа опухоли и индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, в некоторых опухолях специфические антигены могут отсутствовать [36]. Помимо этого, внутриопухолевая гетерогенность может затруднять распознавание антигенов и атаку на них со стороны CAR-T-клеток [37].

Хотя CAR-T-клеточная терапия позволила добиться длительной ремиссии и выживаемости у ряда пациентов, не все они получают стабильный положительный эффект от данного вида лечения. У пациентов могут возникать рецидивы или развиваться резистентность к терапии, что приводит к снижению длительности терапевтического эффекта [38,39].

Так, имеющиеся в настоящее время данные о CAR-T-клеточной терапии продемонстрировали эффективность и управляемую токсичность у пациентов с множественной миеломой (ММ), прошедших интенсивное предварительное лечение. Область применения CAR-T при ММ быстро развивается: в настоящее время проводится более 50

клинических испытаний на всех этапах, с различными конструкциями CAR-T или целевыми показателями. Аутологичная терапия CAR-T-клетками против антигена созревания В-клеток на данный момент демонстрирует наилучшие доказательства эффективности, но основные проблемы еще предстоит решить: продолжительность ответа, более длительное наблюдение, длительная цитопения, пациенты, которые могут получить наибольшую пользу, например, с экстрамедуллярным заболеванием, прогнозирование исхода и интеграция CAR-T-клеточной терапии в рамках парадигмы лечения ММ. Комбинация с анти-CD38 моноклональными антителами, возможно, может решить проблему более точного нацеливания Т-клеток как на ВСМА, так и на CD38 [40].

Солидные опухоли – одно из наиболее перспективных направлений для дальнейшего развития технологий CAR-T. Однако солидные опухоли, как правило, характеризуются сложным микроокружением, включающим выработку иммуносупрессивных факторов (таких как цитокины), особенностями взаимодействия опухолевых клеток с другими типами клеток (например, макрофаги, регуляторные Т-клетки и миелоидные супрессорные клетки), в результате чего опухоль способна подавлять активность CAR-T клеток. Все указанные факторы могут ограничивать способность CAR-T клеток к инфильтрации и уничтожению клональных клеток, что повышает вероятность ускользания опухоли от иммунного ответа [41-43].

В настоящее время на базе крупных научных и исследовательских центров во многих странах мира разрабатывают значительное количество академических CAR-T продуктов, которые нацелены на различные мишени. Применение данных продуктов является более доступным и не менее эффективным вариантом данной терапии. За последние несколько лет количество новых продуктов растет стремительно, несомненное лидерство в данной отрасли принадлежит научным центрам Китая. В ближайшее десятилетие следует ожидать все более активное включение CAR-T терапии не только в программное лечение злокачественных заболеваний системы крови, но и в схемы терапии солидных опухолей и аутоиммунных заболеваний.

Заключение. За последнее десятилетие масштабы применения методов клеточной терапии, включая CAR-T-терапию, продолжали расти во всем мире, несмотря на спад активности, который был вызван пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вклад отдельных стран в этот рост неодинаковый.

Динамика активности применения CAR-T-терапии свидетельствует о непрерывном развитии сфер клеточной терапии, а также подчеркивает способность медицинских центров обеспечивать оказание такой высокотехнологичной специали-

зированной помощи. Тем не менее, доступность CAR-T-терапии остается ограниченной ввиду ее высокой стоимости и ограниченности числа специализированных центров, способных оказывать данный вид медицинской помощи.

Технология CAR-T имеет большие перспективы для развития: перечень новых CAR-продуктов стремительно увеличивается, внедряются новые «мишени» для потенциального действия, оптимизируются протоколы профилактики и коррекции осложнений CAR-T-терапии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн: А.А. Жернякова

Сбор и обработка данных: А.А. Жернякова

Представление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia / Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al. // *N Engl J Med* – 2014. – Vol.371 №16 – P. 1507–1517.
2. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia / Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J. et al. // *N Engl J Med* – 2018. – Vol.378 №5 – P. 439–448.
3. FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / O’Leary M.C., Lu X., Huang Y. et al. // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol.25 №4 – P.1142–1146.
4. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma / Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. // *N Engl J Med* – 2019. – Vol.380 №1 – P.45–56.
5. Государственный реестр лекарственных цен. Регистрационное удостоверение препарата Кимрия. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 State register of medicine prices. Registration certificate of the drug Kymriah. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44 (In Russ.).
6. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor / Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Kassim S.H. et al. // *J Clin Oncol* – 2015. – Vol.33 №6 – P.540–549.
7. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma / Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. // *N Engl J Med* – 2017. – Vol.377 №26 – P.2531–2544.
8. FDA okays second CAR-T for Kite / *Nat Biotechnol* – 2020. – Vol.38 №9 – P.1012.
9. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study / Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. // *Lancet* – 2020. – Vol.396 №10254 – P.839–852.
10. The role of CAR-T cell therapy as second line in diffuse large B-cell lymphoma / Albanyan O., Chavez J., Munoz J. // *Ther Adv Hematol* – 2022. – Vol.13:20406207221141511.
11. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma / Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. // *N Engl J Med* – 2022. – Vol.386 №7 – P.640–654.
12. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. // *Lancet* – 2022. – Vol.399 №10343 – P.2294–2308.
13. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma / Bishop M.R., Dickinson M., Purtill D. et al. // *N Engl J Med* – 2022. – Vol.386 №7 – P.629–639.
14. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2) // *Вестник гематологии*. – 2022. – Т. 18, №3. – С. 4–32.
15. The 2024 EBMT activity report: crossing one million HCTs and 20,000 CAR-T. A landmark in cellular therapy / Greco R, Sánchez-Ortega I, Risitano AM, et al. // *Bone Marrow Transplant* – 2026. – Vol.61 №7 – P.899–912.
16. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations / Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, et al. // *Bone Marrow Transpl.* – 2025. – Vol.60 – P.1499–1525.
17. The EBMT activity survey on hematopoietic cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T’s come into focus / Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. // *Bone Marrow Transpl.* – 2020. – Vol.55 – P.1604–1613.
18. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT / Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. // *Bone Marrow Transpl.* – 2024. – Vol.59 – P.803–812.
19. 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 / Passweg JR, Baldomero H, Altija M, et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2025. – Vol.60 – P.519–528.
20. Current Progress in CAR-T cell therapy for solid tumors / Ma S, Li X, Wang X, et al. // *Int J Biol Sci.* – 2019. – Vol.15 – P.2548–2560.
21. CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome and therapeutic response is modulated by the gut microbiome in hematologic malignancies / Hu Y, Li J, Ni F, et al. // *Nat Commun.* – 2022. – Vol.13 – P.5313.
22. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade / Giavridis T, van der Stegen

- SJC, Eyquem J, et al. // Nat Med. – 2018. – Vol. 24 – P.731–738.
23. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies / Xiao X, Huang S, Chen S, et al. // J Exp Clin Cancer Res. – 2021. – Vol.40 – P.367.
24. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma / Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2019. – Vol.116 – P.9543–9551.
25. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma / Mei H, Li C, Jiang H, et al. // J Hematol Oncol. – 2021. – Vol.14 – P.161.
26. CAR-T cell therapy and infection: a review / Bupha-Intr O, Haeusler G, Chee L, et al. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2021. – Vol.19 – P.749–758.
27. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy / Jain T, Olson TS, Locke FL. // Blood. –2023. – Vol.141 – P.2460–2469.
28. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T Cells / Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. // Cancer Discov. –2017. – Vol.7 – P.1404–1419.
29. Recent advances in CAR-T cell engineering / Huang R, Li X, He Y, et al. // Hematol Oncol. –2020. – Vol.13 – P.86.
30. CAR-T design: Elements and their synergistic function / Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, et al. // EBioMedicine. – 2020. – Vol.5 – P.102931.
31. Tuning charge density of chimeric antigen receptor optimizes tonic signaling and CAR-T cell fitness / Chen J, Qiu S, Li W, et al. // Cell Res. – 2023. – Vol.33 – P.341–354.
32. CAR-T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape / Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. // Nature. – 2019. – Vol.568 – P.112–116.
33. GPC2-CAR T cells tuned for low antigen density mediate potent activity against neuroblastoma without toxicity / Heitzeneder S, Bosse KR, Zhu Z, et al. // Cancer Cell. – 2022. – Vol.40 – P.53–69.
34. Tuning the ignition of CAR: optimizing the affinity of scFv to improve CAR-T therapy / Duan Y, Chen R, Huang Y, et al. // Cell Mol Life Sci. – 2021. – Vol.79 – P.14.
35. CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress / Corti C, Venetis K, Sajjadi E, et al. // Expert Opin Investig Drugs. – 2022. – Vol.31 – P.593–605.
36. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL / Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. // Nature. – 2022. – Vol.609 – P.369–374.
37. ALPL-1 is a target for chimeric antigen receptor therapy in osteosarcoma / Mensali N, Köksal H, Joaquina S, et al. // Nat Commun. – 2023. – Vol.14 – P.3375.
38. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far / Cappell KM, Kochenderfer JN. // Nat Rev Clin Oncol. – 2023. – Vol.20 – P.359–371.
39. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy / Shah NN, Fry TJ. // Nat Rev Clin Oncol. –2019. – Vol.16 – P.372–385.
40. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2. Под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с. ISBN 978-5-91894-118-8
41. CAR T cells for solid tumors: New strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment / Martinez M, Moon EK. // Front Immunol. – 2019. – Vol.10 – P.128.
42. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: Clinical perspective and significance / Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, et al. // J Immunother Cancer. – 2018. – Vol.6 – P.137.
43. CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy / Uscanga-Palomeque AC, Chávez-Escamilla AK, Alvizo-Báez CA et al. // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol.28 №24 – P.15688.

Пасекова Д.С.^{1,2}, Боско О.О.¹, Кащенко В.А.^{1,2}, Луфт А.В.¹, Воробьев С.Л.³

¹ ООО «Мой медицинский центр Высокие технологии», Ленинградская область

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Фолликулярная лимфома молочной железы представляет собой чрезвычайно редкую локализацию неходжкинской лимфомы, которая может встречаться как в виде первичного поражения, так и вторичного проявления системного заболевания. Учитывая отсутствие специфических визуальных проявлений при проведении маммографии и УЗИ молочных желез, единственным достоверным диагностическим критерием является морфологическое исследование с выявлением экспрессии характерных для лимфомы маркеров: CD20+, CD10+, BCL-6+, а также BCL-2. Несмотря на исходно индолентное течение фолликулярной лимфомы, заболевание с экстранодальными про-

явлениями ассоциировано с менее благоприятным исходом, и только мультидисциплинарный подход и индивидуальное планирование лечения позволяют достичь наилучших результатов для пациентов с этой непростой патологией. В данной работе представлен клинический случай фолликулярной лимфомы с экстранодальным очагом в молочной железе у пациентки пожилого возраста. Проведенное комплексное обследование и выбранная схема лекарственной терапии обеспечили достижение выраженного клинического ответа и сохранение качества жизни больной.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, молочная железа, ритуксимаб

Pasekova D.S.^{1,2}, Bosko O.O.¹, Kashenko V.A.^{1,2}, Luft A.V.¹, Vorobyev S.L.³

¹ Limited Liability Company "My Medical Center High Technologies", Leningrad region

² Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Saint Petersburg state university", Saint-Petersburg

³ National Center of Clinical Morphological Diagnostics, Saint-Petersburg

A CLINICAL CASE OF FOLLICULAR LYMPHOMA WITH BREAST INVOLVEMENT

Abstract. Follicular lymphoma of the breast is an extremely rare subtype of non-Hodgkin's lymphoma that can occur as a primary lesion or as a secondary focus of a systemic disease. Due to the lack of specific visual manifestations on mammography and breast ultrasound, morphological examination remains the only reliable diagnostic criterion, detecting the expression of lymphoma-specific markers: CD20+, CD10+, BCL-6+ and BCL-2. Despite the initially indolent course of follicular lymphoma, the disease with extranodal manifestations is associated with a

less favorable outcome. Therefore, only a multidisciplinary approach and individualized treatment planning can achieve the best results for patients with this complex pathology. We report a clinical case of follicular lymphoma with extranodal breast involvement in an elderly patient. A complete diagnostic evaluation and selected drug therapy resulted in a significant clinical response and preservation of quality of life.

Key words: follicular lymphoma, breast, rituximab

Введение. Общая доля лимфом среди всех злокачественных новообразований молочной железы составляет менее 0,5-1,0% [1-3], а распространенность ее вторичных гематолимфоидных поражений, по разным оценкам, варьирует от 0,04% до 1,6% [4]. Несмотря на редкость, понимание особенностей этой патологии критически важно для выбора правильной тактики лечения. Первичные лимфомы возникают в молочной железе без экстрамаммарного поражения на момент диагностики [5-6]. Согласно анализу, этот тип чаще встречается у пожилых пациентов (средний возраст 68,4 года) и ассоциирован с лучшим прогнозом: лимфома-специфичная выживаемость составляет 76,12 месяцев по сравнению с 59,45 месяцами для вторичных лимфом ($p = 0,001$). Вторичные лимфомы представляют собой метастатическое поражение молочной железы на фоне уже установленного системного лим-

фоматозного процесса или возникающее синхронно с ним. Среди всех первичных лимфом молочной железы доминирует диффузная В-крупноклеточная лимфома, тогда как фолликулярный вариант встречается значительно реже. При этом среди вторичных лимфом фолликулярная лимфома является наиболее частым подтипом [5]. Ввиду неспецифичности визуализационных признаков, биопсия очага в молочной железе остается золотым стандартом диагностики [1, 7]. Унифицированного протокола лечения лимфом молочной железы не существует ввиду их редкости [2]. Выбор программы лечения в каждом конкретном случае должен основываться на факторах, ассоциированных с болезнью (возраст, коморбидность, психологические предпочтения) и с самой болезнью (опухолевая масса, признаки трансформации, предыдущее лечение и сроки его проведения) [8]. Важно отметить, что хирургическое вме-

шательство (мастэктомия) не является основным методом лечения, в отличие от стандартов лечения рака молочной железы. Что касается течения заболевания, то рецидивы при фолликулярной лимфоме неизбежны, причем каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидиве рекомендовано выполнение повторной биопсии, поскольку известно: чем длительнее наблюдение за больным, тем выше риск трансформации фолликулярной лимфомы в диффузную В-крупноклеточную лимфому [8, 9].

Клинический случай. Пациентка 87 лет обратилась в клинику в связи с жалобами на ночную потливость. В клиническом анализе крови – нормоцитарная анемия легкой формы, повышение СОЭ до 51 мм/час, остальные показатели клинического и биохимического анализов крови – в пределах референсных значений. В ходе комплексного обследования была выполнена маммография от 09.02.2026, на которой признаков патологических изменений молочных желез не выявлено (BIRADS 2). По заключению ПЭТ КТ от 20.02.2026 – в левой молочной железе (кнаружи и выше от соска) определяется образование с неровными нечеткими контурами размерами 17х7х16 мм с повышенным накоплением РФП (SUV max 6,33). Определяются метаболически активные внутригрудные лимфоузлы (паратрахеальный, бифуркационные, бронхопульмональные), нижний паратрахеальный справа размерами 14х11мм с SUV max 3,94, бронхопульмональный слева размерами 9х7 мм с SUV max 4,92. Тяжистое уплотнение в мягких тканях левой окололопаточной области размерами 14х6 мм с умеренной метаболической активностью (SUV 3,54) неясной этиологии, рекомендуется контроль в динамике. Учитывая обнаруженные изменения в левой молочной железе, было назначено УЗИ молочных желез от 25.02.26: в левой молочной железе в ВНК практически параареолярно гипэзогенное образование неоднородной структуры с достаточно четкими контурами, местами фестончатыми, без акустических теней, горизонтально ориентированное, размерами 18х12мм, регионарные лимфоузлы структурно не изменены, BIRADS 4b. Пациентке выполнена трепанобиопсия образования, а также биопсия костного мозга.

В гистологическом исследовании материала костного мозга от 26.02.2026 – миелоидная ткань распределена неравномерно, занимает 10-20% объема межбалочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение 2-3:1. Гранулоцитарный росток сужен, представлен созревающими и дифференцированными формами. Видны единичные рассеянные мегакарициты. Выявляются рассеянные и с формированием малоклеточных скоплений плазматические клетки, которые экспрессируют CD138, составляют 5-8%. Количество CD34 позитивных бластов – 2-3%. При иммуногистохимическом исследовании в плазматических клетках экспрессии CD56 нет. Определяется рестрикция каппа легкой цепи иммуноглобулинов, выраженная экспрессия легкой цепи Карра (+++), легкая цепь Lambda тотально негативна.

При исследовании материала молочной железы от 27.02.26 – в биоптатах определяется диффузно-очаговый избыточный лимфоидный инфильтрат с очаговыми артериальными изменениями в виде «вытягивания» клеток, десмопластический компонент без убедительного эпителиального компонента. Количество центробластов – 16 в 1 поле зрения при х400. Клетки экспрессируют CD20, CD10, Bcl-6, часть клеток экспрессируют Bcl-2. CD23 маркирует фолликулярные дендритические клетки и В-лимфоциты, CD138 – немногочисленные рассеянные плазматические клетки. Из клеток окружения преобладают CD3 позитивные лимфоциты. Экспрессии CyD1 нет. Индекс пролиферативной активности Ki-67 до 45% (рисунки 1-6). Заключение: картина характерна для фолликулярной лимфомы grade IIIa.

Таким образом, пациентке установлен диагноз: Фолликулярная лимфома gr IIIa IVBE? с поражением левой молочной железы, паратрахеальных, бифуркационных, бронхопульмональных л/у, мягких тканей левой окололопаточной области? костного мозга? с секрецией парапротеина Ig A карра. Риск FLIPI – высокий, риск FLIPI-2 – промежуточный. Учитывая возраст пациентки (старше 80 лет), соматический статус и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (АКШ в анамнезе со снижением фракции выброса левого желудочка) на онкологическом консилиуме принято

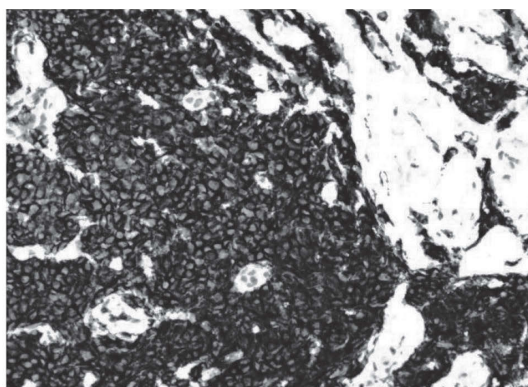


Рисунок 1. ИГХ экспрессия CD20 (увеличение 200х)

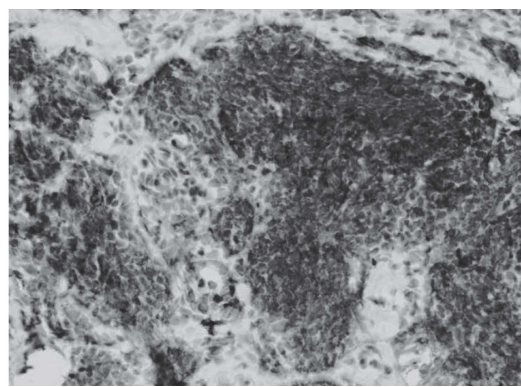


Рисунок 2. ИГХ экспрессия CD10 (увеличение 200х)

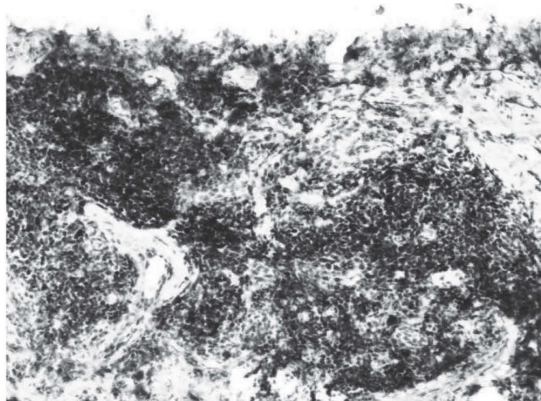


Рисунок 3. ИГХ экспрессия Vcl-6 (увеличение 100х)

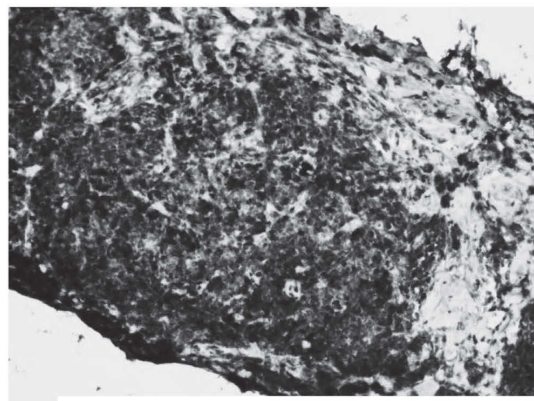


Рисунок 4. ИГХ экспрессия Vcl-2 (увеличение 100х)

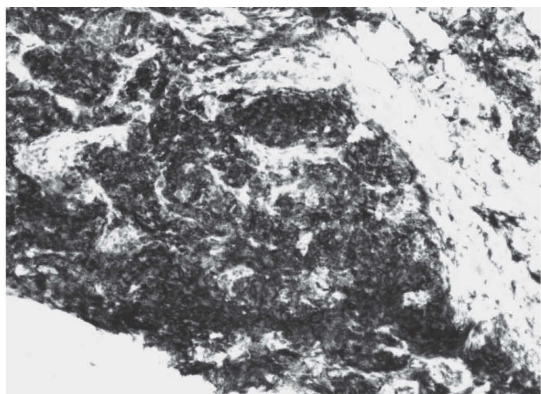


Рисунок 5. ИГХ экспрессия CD23 (увеличение 100х)

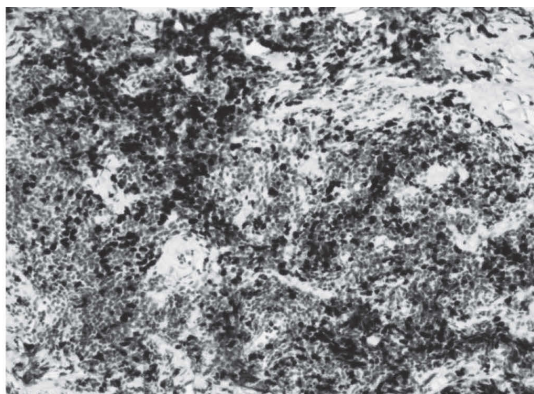


Рисунок 6. Индекс пролиферативной активности Ki-67

решение воздержаться от схем лечения с использованием химиотерапии, назначена терапия ритуксимабом в монорежиме. После 1 введения пациентка отметила уменьшение проявлений В-симптомов, а после 4 цикла лечения выполнено контрольное ПЭТ-КТ от 07.05.2026, где отмечен регресс образования левой молочной железы и левой подлопаточной области, сохранение лимфоузла в области корня левого легкого 11,0х10,5 мм (SUV 4,16). Моноклональная секреция парапротеина от 02.06.2026 составила 2,0 г/л. Учитывая положительную динамику и отсутствие ухудшения качества жизни на фоне проводимой терапии, пациентке продолжено лечение ритуксимабом (4 введения 1 раз в 2 месяца) с оценкой эффекта по ПЭТ-КТ каждые 4 месяца.

Обсуждение. Лимфомы, поражающие молочную железу, остаются редкой клинической проблемой, что создает значительные трудности в диагностике и лечении. Ключевым является разделение на первичные и вторичные лимфомы молочной железы. В крупном исследовании, включившем 92 случая лимфом с поражением молочной железы из четырех международных центров за десятилетний период, вторичное поражение молочной железы встречалось с частотой 43,5%, уступая первичным лимфомам (46,7%) [5]. В другом же исследовании при анализе 42 505 патологоанатомических заключений биопсий узловых образований молочной железы было выявлено 11 пациентов с первичной лимфомой молочной железы и 23 случая вто-

ричного поражения (0,05% и 0,12% соответственно) [3]. Вторичные лимфомы имеют достоверно худший прогноз, однако клиническое поведение наиболее часто встречаемой вторичной фолликулярной лимфомы молочной железы обычно сходно с фолликулярной лимфомой других локализаций [10-11]. Лимфомы молочной железы не имеют патогномоничных признаков при лучевых методах диагностики, что делает их «имитаторами» как доброкачественных, так и злокачественных образований [1, 7]. Кроме того, не существует определенных визуализационных характеристик, позволяющих достоверно дифференцировать первичную и вторичную форму заболевания [3]. При маммографии наиболее частой находкой является наличие высокоплотного образования, при этом важной особенностью является отсутствие микрокальцинатов и спикул, что отличает лимфому от инвазивной карциномы [3, 7, 12]. При УЗИ типичная картина – гипоехогенное образование с лобулярными контурами и обильной внутренней васкуляризацией при цветовом доплеровском картировании [1, 7, 13]. Также может наблюдаться нечеткий диффузный инфильтративный характер. ПЭТ КТ и КТ незаменимы для оценки распространенности процесса. Они помогают выявить экстрамаммарные очаги поражения и, что критически важно, провести грань между первичной и вторичной лимфомой, определяя тактику лечения [7]. Только гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволяет устано-

вить точный диагноз и подтип лимфомы. Существует определенный набор маркеров (сигнальные маркеры), экспрессия которых в комбинации друг с другом является строго специфичной именно для фолликулярного варианта лимфомы: CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+/-, CD5-, cyclin D1-, CD23+ [8]. В зависимости от клеточного состава (соотношение количества centroцитов/centroбластов, подсчитанное при микроскопической оценке 10 пораженных фолликулов) определяется цитологический тип ФЛ. При I-м цитологическом типе процент centroбластов составляет от 0 до 5, при II-м цитологическом типе – от 6 до 15, при количестве centroбластов более 15% устанавливается IIIa цитологический тип ФЛ. ФЛ III-го типа также подразделяется на 2 подтипа на основе наличия или отсутствия centroцитов в гистологическом препарате, при их обнаружении диагностируется IIIa тип, в случае их отсутствия – IIIb [13].

В клинической практике для определения прогноза фолликулярной лимфомы используются две прогностические модели – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы 1 и 2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2). Эти прогностические модели позволяют определить индивидуальный риск раннего прогрессирования и отдаленной выживаемости больных. В последние годы в литературе появились данные о применении комбинированной прогностической модели, в которой наряду с FLIPI и ECOG использовались и молекулярные параметры, а точнее, учитывалась мутация 7 ключевых генов, вовлеченных в патогенез фолликулярной лимфомы (m7-FLIPI). Лечение вторичной фолликулярной лимфомы молочной железы может включать системную иммунохимиотерапию (по схемам, аналогичным

для лимфом других локализаций), лучевую терапию и, в ограниченных случаях, хирургическое вмешательство [1-2]. С учетом того, что по сути это IV стадия заболевания, согласно рекомендациям NCCN, предпочтительной схемой 1 линии терапии является бендамустин с ритуксимабом или обинутузумаб, R-CHOP, R-CVP или леналидомид с ритуксимабом [9]. Программа R-CHOP является предпочтительным режимом лечения пациентов с ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла). Режим R-V является равно эффективным по сравнению с режимом R-CHOP с несколько более благоприятным профилем токсичности [13].

Представленный нами клинический случай полностью коррелирует с вышеупомянутыми данными литературы: наличие неспецифических эхографических признаков образования молочной железы в сочетании с клиническими проявлениями лимфомы (В-симптомы), подтверждение диагноза путем выявления экспрессии характерных для данного заболевания маркеров при иммуногистохимическом исследовании и хороший ответ на терапию ритуксимабом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов.

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antunez Y., Davila Zablah Y., Avila J. et al. Secondary breast lymphoma: A case report // Radiology case reports. - 2024. - Vol. 19, No 4. - P.1313–1318.
2. Chua H., Iqbal J., Lee L. Lymphoma in the breast: a diagnostic and treatment dilemma // J Surg Case Rep. - 2025 - Vol. 2025, No 9: rjaf698
3. Picasso R., Tagliafico A., Calabrese M. et al. Primary and Secondary Breast Lymphoma: Focus on Epidemiology and Imaging Features // Pathology oncology research. - 2020. - Vol. 26, No 3. - P. 1483–1488.
4. Barrios Barreto R., Suarez L., Valle A. et al. Secondary involvement of breasts by follicular lymphoma // Medicina. - 2023. - Vol. 83. - P. 149-152.
5. Maccio U., Rets A., Grosse C. et al. Clinical and pathological features of lymphomas in the breast: a comprehensive multicentric study // Sci Rep. - 2025. - Vol.15, No 1: 29032.
6. Raj S.D., Shurafa M., Shah Z. et al. Primary and Secondary Breast Lymphoma: Clinical, Pathologic, and Multimodality Imaging Review // Radiographics. - 2019. - Vol.39, No 3. - P.610-625.
7. Rehman S., Naveed M.A., Aleem J. Imaging Characteristics of Breast Lymphoma; a Case Series // J Cancer Allied Spec. - 2020. - Vol. 6, No 1. - P.305
8. Тумян Г.С., Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение // Учебное пособие. - 2020. – 54 с.
9. Nicholson B., Bhatti R., Glassman L. Extranodal Lymphoma of the Breast // Radiologic Clinics of North America. - 2016. - Vol. 54, No 4. - P. 711-726.
10. Domchek S., Hecht J., Fleming M. et al. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement // Cancer. - 2002. - Vol.94, No 1. - P. 6-13.
11. Mattia A., Ferry J., Harris N. Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue // Am J Surg Pathol. - 1993. -Vol.17, No 6. - P. 574-587.
12. Sakhrri S., Aloui M., Bouhani M. et al. Primary breast lymphoma: a case series and review of the literature // J Med Case Rep. - 2023. - Vol.17, No 1. - P. 290.
13. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. с соавт. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации // Современная онкология. - 2020. - Т. 22, 2. - С.34–51.