

ОБИНУТУЗУМАБ В СОЧЕТАНИИ С ХЛОРАМБУЦИЛОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХЛЛ

Маркова Е. Е.¹, Никитин Е. А.^{1,2*}, Дмитриева Е. А.^{1,2}, Майорова С. Ю.¹, Кочкарева Ю. Б.¹, Наумова Е. В.², Луговская С. А.², Почтарь М. Е.², Петренко А. А.^{1,2}, Кислова М. И.¹, Бидерман Б. В.³, Судариков А. Б.³, Обухова Т. Н.³, Птушкин В. В.^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Оптимальная терапия пожилых больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) — предмет интенсивных исследований.

Цель — изучение безопасности обинутузумаба, а также подбор оптимальной схемы его использования у больных ХЛЛ, осложненным сахарным диабетом, почечной недостаточностью, кардиальной патологией.

Материалы и методы. В исследование включены больные впервые диагностированным ХЛЛ, имевшие показания к терапии. Порядок включения в исследование: кумулятивный индекс коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) > 7 и/или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 70 мл/мин, нижний порог СКФ не был ограничен. Целе-направленно включали больных ХЛЛ с сахарным диабетом, почечной недостаточностью и значимой кардиальной патологией. Не включали больных с декомпенсированными органами недостаточностями, с синдромом Рихтера, поражением ЦНС, вирусным гепатитом В, а также с делецией 17p. В первом цикле обинутузумаб вводили в дозе 100 или 25 мг в первый день и 900 или 975 мг — во второй день, затем — в дозе 1000 мг на 8-й и 15-й дни. На всех последующих циклах обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в 1-й день. Хлорамбуцил назначали в дозе 10 мг/м² с 1-го по 7-й день. Циклы терапии в суммарном количестве 6 повторяли каждые 28 дней.

Результаты. В исследование включены 90 больных (49 мужчин и 41 женщина). Медиана возраста — 73,5 года, разброс — 60–89 лет. Стадию С имели 24 (27 %) больных, вариант ХЛЛ без мутаций IGHV-генов выявлен у 76 % больных. Медиана СКФ составила 48,6 мл/мин (разброс — 25–110 мл/мин). Медиана CIRS составила 3 (разброс — 1–14). У 31 (34 %) больного были серьезные сердечно-сосудистые заболевания (перенесенный ранее инфаркт миокарда, стентирование или шунтирование коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность ≥ II NYHA, заболевание периферических артерий), а также гемодинамически значимые пороки клапанов. У 15 (17 %) больных был сахарный диабет, у 71 (79 %) больного — СКФ < 70 мл/мин. Реакции на обинутузумаб ≥ II степени были зарегистрированы у 29 (32 %) больных. Госпитализация в день введения или на следующие сутки после первого введения потребовалась в 5 (5,5 %) случаях. Шесть циклов не удалось провести у 27 (30 %) больных. Наибольшее число больных (14 чел., 15,5 %) прекратили лечение после 1-го курса. Из них у 4 больных лечение было прекращено из-за развития затяжных цитопений, 3 больных имели реакции IV степени на обинутузумаб, 2 отказались от дальнейшего введения, 2 умерли от инфекционных осложнений, у 1 больного был тяжелый синдром лизиса опухоли, у 1 — острый панкреатит, 1 больная была переведена на другую программу из-за развития токсикодермии, вызванной хлорамбуцилом. CIRS статистически значимо предсказывал общую выживаемость (ОВ) с дискриминирующей границей от 3 до 6 (максимальное дискриминирующее значение при CIRS = 3, $p = 0,013$). С ОВ ассоциировалась СКФ < 50 мл/мин (отношение рисков (ОР) = 0,5, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,24–1,04, $p = 0,03$). По крайней мере 1 эпизод нейтропении III–IV степени наблюдался у 41 % больных. С развитием нейтропении III–IV степени ассоциировались СКФ < 60 мл/мин ($p = 0,05$), исходное количество нейтрофилов < $2 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,0001$), исходное количество моноцитов < $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,007$) и воз-

раст > 70 лет ($p = 0,01$). Эффективность лечения оценивали у больных, получивших, по крайней мере, 3 цикла терапии. Полная ремиссия достигнута у 26 (35 %) больных, частичная ремиссия — у 41 (54 %), стабилизация — у 4 (5 %), прогрессия наблюдалась у 3 (4 %). Оценка эффекта была невозможна у 16 (18 %) больных. Минимальная остаточная болезнь (МОБ) в костном мозге < 0,01 % констатирована у 17 (19 %) больных, в пределах 0,01–0,9 % — у 25 (28 %) больных. Медиана срока наблюдения за больными от даты начала терапии составила 39,7 мес. (разброс — 0,6–72 мес.). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнута, а 2- и 3-летняя выживаемость составила 81 и 62 % соответственно. Худшая БРВ коррелировала с вариантом ХЛЛ без мутаций *IGHV* ($OR = 2,4$, 95% ДИ: 1,12–5,0, $p = 0,02$) и частичной ремиссией (по сравнению с полной; $OR = 3,35$, 95% ДИ: 1,45–7,7, $p = 0,03$).

Заключение. Несмотря на то что комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом утрачивает свое значение в терапии ХЛЛ, обинутузумаб интегрируется в современные схемы терапии. Инфузионные реакции создают высокий риск развития осложнений у пожилых больных. Доза обинутузумаба в первый день введения у пожилых больных должна составлять не более 25 мг. Режим «G-Clb» может быть не оптимален у больных старше 75 лет из-за непредсказуемого риска осложнений. Больным с высоким риском нейтропении целесообразно предусмотреть ее первичную профилактику.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, обинутузумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование GAIRI (номер протокола исследования ML40194) проведено при финансовой поддержке Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Для цитирования: Маркова Е.Е., Никитин Е.А., Дмитриева Е.А., Майорова С.Ю., Кочкарева Ю.Б., Наумова Е.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Петренко А.А., Кислова М.И., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Птушкин В.В. Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом в первой линии терапии пожилых больных ХЛЛ. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(4): 478–490. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-478-490>

OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH CHLORAMBUCIL IN THE FIRST LINE OF TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Markova E. E.¹, Nikitin E. A.^{1,2*}, Dmitrieva E. A.^{1,2}, Mayorova S. Yu.¹, Kochkareva Yu. B.¹, Naumova E. V.³, Lugovskaya S. A.², Pochtar M. E.², Petrenko A. A.^{1,2}, Kislova M. I.¹, Biderman B. V.³, Sudarikov A. B.³, Obukhova T. N.³, Ptushkin V. V.^{1,2}

¹Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Optimal therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the subject of intensive research.

Aim — to study the safety of obinutuzumab, as well as the selection of the optimal scheme of its use in patients with CLL, complicated by diabetes mellitus, renal insufficiency, cardiac comorbidity.

Materials and methods. The study included primary patients with CLL having indications requiring therapy. The inclusion criteria were:

Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) (CIRS) > 6 and or glomerular filtration rate (GFR) < 70 mL/min, the lower limit of GFR was not restricted. The study focused on patients with diabetes mellitus, renal failure and significant cardiac pathology. Patients with Richter's syndrome, CNS involvement, HBs-antigen, and 17p deletion were not included. In the first cycle obinutuzumab was administered at a dose of 100 or 25 mg on the first day and 900 or 975 mg on the second day, then at a dose of 1000 mg on days 8 and 15. For all subsequent cycles, obinutuzumab was given at a dose of 1000 mg on day 1. The dosage of chlorambucil was 10 mg/m² from days 1 to 7. Treatment cycles in totals of 6 were repeated every 28 days.

Results. The study included 90 patients. Median age was 73.5 years, range — 60–89 years, there were 49 men (54 %) and 41 women (46 %). Twenty-four patients (27 %) had stage C, IGHV unmutated status was detected in 76 % of patients. The median creatinine clearance was 48.6 mL/min (25–110). The median CIRS score was 3 (range — 1–14). Thirty-one patients (34 %) had significant cardiovascular comorbidity (previous myocardial infarction, coronary artery stenting or bypass, HF ≥ II NYHA, peripheral artery disease) as well as hemodynamically significant valvular disease. Fifteen patients (17 %) had diabetes mellitus and 71 patients (79 %) had creatinine clearance < 70 ml/min. Infusion reactions to obinutuzumab grade ≥ II were reported in 29 patients (32 %). Hospitalization on the day of administration or the next day after the first administration was required in 5 cases (5.5 %). Twenty-seven (30 %) patients could not complete 6 cycles. The largest number of patients (14 people, 15.5 %) stopped treatment after 1 course. The causes were the development of persistent cytopenia ($n = 4$), grade IV reaction to obinutuzumab ($n = 3$), patient's refusal ($n = 2$), infectious complications ($n = 2$), severe tumor lysis syndrome ($n = 1$), acute pancreatitis ($n = 1$) and toxicodermia ($n = 1$). The leading cause of premature discontinuation on subsequent cycles was persistent neutropenia. Progression during treatment occurred in 3 patients only. Overall survival was significantly predicted by CIRS (maximum discriminatory value of 3, $p = 0.013$) as well as GFR < 50 mL/min ($p = 0.03$). No other associations were identified. At least 1 episode of grade III–IV neutropenia occurred in 41 % of patients. Grade IV neutropenia was associated with creatinine clearance < 60 mL/min ($p = 0.05$), baseline neutrophil level < $2 \times 10^9/L$ ($p = 0.0001$), baseline monocyte level < $0.3 \times 10^9/L$ ($p = 0.007$) and age > 70 years ($p = 0.01$). The effectiveness of treatment was evaluated in patients who completed at least 3 cycles of therapy. Complete remission was achieved in 26 patients (35 %), partial remission — in 41 (54 %), stabilization — in 4 (5 %), progression was noted in 3 (4 %). Sixteen patients (18 %) were not available to respond to the assessment. Minimal residual disease < 0.01 % in the bone marrow after completion of treatment was found in 17 patients (19 %), within 0.01–0.9 % — in 25 (28 %) patients. The median follow-up from the date of therapy initiation was 39.7 months (range — 0.6–72 months). The median relapse-free survival was not reached, and 2- and 3-year survival rates were 81 and 62 %, respectively. Poor relapse-free survival significantly correlated with unmutated IGHV genes (HR = 2.4, 95 % CI: 1.12–5.0, $p = 0.02$) and partial response as opposed to complete response (HR = 3.35; 95 % CI: 1.45–7.7, $p = 0.03$).

Conclusion. The results of our study have practical implications as obinutuzumab is actively integrated into modern treatment regimens. Infusion reactions pose a high risk of complications in elderly patients. The dose of obinutuzumab on day 1 of administration in elderly patients, should not exceed 25 mg. The G-Clb regimen may not be optimal in patients over 75 years of age due to the unpredictable risk of complications. In patients at high risk of neutropenia, it may be appropriate to consider primary prophylaxis. ClbG is an effective regimen that resulted in high rate of MRD-negative responses and prolonged relapse-free survival.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, obinutuzumab

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

Financial disclosure: GAIRI trial (protocol number ML40194) has been conducted with financial support by F. Hoffmann-La Roche Ltd

For citation: Markova E.E., Nikitin E.A., Dmitrieva E.A., Mayorova S.Y., Kochkareva Yu.B., Naumova E.V., Lugovskaya S.A., Pochtar M.E., Petrenko A.A., Kislova M.I., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Ptushkin V.V. Obinutuzumab in combination with chlorambucil in first line treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(4): 478–490 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-478-490>

Введение

Медиана возраста на момент начала терапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в России составляет около 65 лет. Больше половины больных ХЛЛ — пожилые люди со значимой коморбидностью, которая препятствует проведению терапии, направленной на достижение ремиссии с неопределяемой минимальной остаточной болезнью (МОБ). При значимом увеличении продолжительности жизни молодых больных ХЛЛ успехи терапии у пожилых существенно менее выражены [1–7]. Неудивительно, что исследование таргетных препаратов в первой линии терапии ХЛЛ было ориентировано прежде всего на пожилых больных. Существенным шагом вперед стало немецкое исследование «CLL11» [8], в котором показано, что добавление обинутузумаба к хлорамбуцилу («G-Clb») значительно повысило качество ремиссий и увеличило беспрогрессивную выживаемость (БПВ) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с хлорамбуцилом, назначавшимся в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом у больных ХЛЛ с сопутствующими заболеваниями, имевших более 6 баллов по кумулятивной шкале коморбидности (cumulative illness rating scale, CIRS) и/или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 69 мл/мин. При этом токсичность нового режима не существенно превосходила другие режимы. На какое-то время режим «обинутузумаб + хлорамбуцил» стал наиболее рекомендуемой схемой лечения пожилых больных ХЛЛ. Более того, больные, получавшие терапию этой комбинацией, послужили группой сравнения в двух последующих исследованиях у пожилых. В исследовании «CLL14» показано значительное превосходство фиксированной по длительности комбинации венетоклакса и обинутузумаба и режима «G-Clb» у больных с теми же критериями включения, что и в «CLL11» [9]. В исследовании «iLLUMINATE» комбинация обинутузумаба с ибрутинибом превзошла режим «G-Clb» в отношении выживаемости без прогрессии (ВБП), но не продемонстрировала преимуществ в отношении ОВ [10]. В исследовании «CLL13» (GAIA), в которое были включены молодые больные, комбинация обинутузумаба и венетоклакса («G-Ven») превзошла «FCR», и в настоящее время многие расценивают «G-Ven» как новую, менее токсичную и более эффективную альтернативу «FCR» [11]. Таким образом, обинутузумаб с его уникальными особенностями, становится одним из краеугольных камней терапии ХЛЛ.

Большая часть информации о препарате получена из клинических исследований с жесткими критериями отбора. Его переносимость у пожилых больных ХЛЛ со значительной коморбидностью изучена мало, потому что таких больных не включали в клинические исследования.

Цель настоящего исследования — изучение безопасности обинутузумаба, а также подбор оптимальной схемы его использования у больных ХЛЛ с сахарным диабетом, почечной недостаточностью, кардиальной патологией.

Материалы и методы

В постмаркетинговое исследование включали больных впервые диагностированным ХЛЛ и имевших показания к терапии. Диагноз ХЛЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы [12]. Порядок включения соответствовал модели, предложенной в исследовании «CLL11» немецкой группы по изучению ХЛЛ [8]. Ключевое внимание уделяли значимой коморбидности, оцененной по шкале CIRS как 7 и более баллов и/или СКФ < 69 мл/мин по формуле Кокрофта—Голта [13]. В отличие от исследования «CLL11», в настоящей работе нижнего порога концентрации креатинина не было. Целенаправленно включали больных ХЛЛ с сахарным диабетом, почечной недостаточностью и кардиальной патологией. Не включали больных ХЛЛ с декомпенсированными органами дисфункциями, больных с синдромом Рихтера, поражением ЦНС, вирусным гепатитом В, неконтролируемыми инфекциями или другими сопутствующими заболеваниями, а также больных с децией 17р.

В рамках первичного исследования выполняли компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, биопсию костного мозга и миелограмму, определяли сывороточные концентрации иммуноглобулинов, бета-2-микроглобулина, выполняли флуоресцентную гибридизацию *in situ* для выявления del17, del11q, del13q, +12, иммунофенотипирование по стандартным методикам, исследовали мутационный статус *IGHV*-генов. Промежуточную оценку после 3 циклов проводили с помощью ультразвукового исследования, оценки физикальных данных и анализа крови. Финальную оценку проводили с использованием КТ грудной клетки и брюшной полости, выполняли также оценку МОБ в крови, при отрицательном результате — в костном мозге. В первом цикле обинутузумаб вводили в дозе 100 или 25 мг в первый день и 900 или 975 мг во второй день, затем в дозе 1000 мг в 8-й и 15-й дни. Во время всех последующих циклов обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в 1-й день. Введения проводили в условиях дневного стационара. Перед каждым введением обинутузумаба в качестве премедикации назначали дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно, клемастин 2 мг внутривенно и парацетамол в дозе 500 мг внутрь. Хлорамбуцил назначали в дозе 10 мг/м² с 1-го по 7-й день. Мониторинг синдрома лизиса опухоли (СЛО) и сывороточных маркеров острой воспалительной реакции осуществляли до введения

обинутузумаба, на 2, 3 и 8-е сут. В панели СЛЮ оценивали концентрации кальция, калия, фосфора, креатинина и мочевой кислоты. Мониторинг гематологических осложнений выполняли с помощью анализов крови, которые проводили трехкратно в межкурсовых промежутках. Нежелательные явления оценивали при каждом визите перед началом следующего цикла или по необходимости. Побочные явления оценивали с помощью общих терминологических критериев по нежелательным явлениям Национального института рака США (СТСАЕ, версия 4). Ответ на лечение оценивали по критериям IWCLL 2008 [12]. Планируемое количество проводимых курсов — 6. Больных исключали из протокола, если задержка со следующим курсом составляла более 2 мес. При наблюдении состояние болезни оценивали каждые 2 мес. с помощью физикальной оценки, анализов крови до прогрессии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом городской клинической больницы им. С.П. Боткина.

Ставились задачи: оценка частоты и тяжести инфузионных реакций, оценка гематологических и негематологических осложнений, оценка частоты ремиссий, МОБ, БПВ и ОВ.

Статистический анализ. Исследование проводили в формате «по намерению лечить». Для анализа и сравнения качественных и количественных данных использовали методы описательной статистики (медианы, стандартные отклонения, Хи-квадрат, критерий Стьюдента). Для анализа корреляции использовали метод Спирмена. Кривые выживаемости строили по методу Каплан—Мейера, а различие между ними оценивали с помощью лог-ранк теста. Для анализа взаимосвязей между различными коморбидностями и токсичностью терапии использовали программный пакет «Circos». В безрецидивной выживаемости (БРВ) учитывали прогрессию во время лечения, рецидив после ремиссии и назначение нового варианта лечения. Смерти от других причин не включались, поскольку 29 % от всех летальных исходов были по причине коронавирусной инфекции. В этих условиях сопоставление результатов с историческим контролем невозможно.

Результаты

Характеристика больных

В исследование включено 90 больных: 49 (54 %) мужчин и 41 (46 %) женщина. Медиана возраста составила 73,5 года, разброс — 60–89 лет. Двадцать четыре (26 %) больных имели стадию С по J.L. Binet [14], делеция 17p не выявлена ни у одного из больных (табл. 1). Вариант ХЛЛ без мутаций *IGHV*-генов выявлен у 76 % больных. Большая масса опухоли, констатируемая по факту выявления лимфатических узлов размером более 6 см и селезенки > 6 см ниже края ре-

берной дуги, обнаружена у 15 % больных. Дефицит, по крайней мере, 1 класса иммуноглобулинов имели 83 % больных. Из сопутствующих заболеваний чаще всего обнаруживали гипертоническую болезнь (57 % больных). Патология со стороны сердца была у 31 (34 %) больного. Под значимой кардиальной коморбидностью понимали: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, стентирование или шунтирование коронарных артерий, гемодинамически значимый порок сердца, недостаточность кровообращения \geq II степени по NYHA. Патология сосудов (облитерирующий атеросклероз, аневризма, цереброваскулярная болезнь) выявлена у 10 (11 %) больных, сахарный диабет и гипотиреоз имели 17 и 12 % больных соответственно. Медиана СКФ составила 48,6 мл/мин (разброс — 25–110). Медиана CIRS — 3 (разброс от 1 до 14).

Инфузионные реакции и СЛЮ

Первое введение обинутузумаба сопровождалось быстрым уменьшением количества лейкоцитов. Медиана количества лейкоцитов до начала терапии составила $79 \times 10^9/\text{л}$ ($(7,3\text{--}525) \times 10^9/\text{л}$), после первого курса терапии — $7,5 \times 10^9/\text{л}$ ($(2,4\text{--}38) \times 10^9/\text{л}$). Реакции на обинутузумаб \geq II степени были зарегистрированы у 29 (31 %) больных. Госпитализация в день введения или на следующие сутки после первого введения потребовалась в 5 случаях. У 3 больных имелась лихорадка и нестабильность гемодинамики, у 1 больного, кроме этих явлений, был СЛЮ, у 1 — тяжелый бронхоспазм. Введение обинутузумаба в рамках протокола осуществляли по схеме производителя, в соответствии с которой препарат вводили в 1-й день в дозе 100 мг (10 % запланированной дозы). В этом режиме тяжелые реакции на введение развились у 3 из первых 4 больных, причем в 2 случаях больные были госпитализированы на 2-е сутки с подозрением на пневмонию и септический шок. После этого протокол был модифицирован так, что в первый день препарат вводили в дозе 25 мг (2,5 % от запланированной дозы). У одного больного 71 лет на 3-и сутки после введения обинутузумаба развилась мерцательная аритмия с последующим инсультом, повлекшим за собой его смерть. Клинически СЛЮ развился у 3 больных, несмотря на профилактику аллопуринолом и адекватную гидратацию. Во всех случаях осложнение было купировано без последствий, но лечение продолжили 2 больных.

Выполнимость программы лечения, коморбидность и смертность

Шесть циклов не удалось провести у 27 (30 %) больных. Наибольшее число больных (14 или 15,5 %) прекратили лечение после 1 курса. Из них у 4 больных лечение было прекращено из-за развития затяжных цитопений (в том числе у 1 — из-за аутоиммунной гемолитической анемии), 3 больных имели реакции IV степени на обинутузумаб, 2 отказались от дальнейшего введе-

Таблица 1. Характеристика больных, медиана (разброс)
Table 1. Patients' characteristics, median (range)

Показатели больных ХЛЛ CLL patients' characteristics	Медиана (разброс) Median (range)
Возраст, годы / Age, years	73,5 (60–89)
Бета-2-микроглобулин, мг/л / Beta-2-microglobulin, mg/L	4,72 (2,3–15,1)
ЛДГ, ед./л / LDH, U/L	248 (126–1050)
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin, g/L	113 (64–155)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л / Platelets, ×10 ⁹ /L	138 (9–492)
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л / Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	79 (8,4–550)
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л / Neutrophil count, ×10 ⁹ /L	4,25 (0,48–12,43)
Моноциты, ×10 ⁹ /л / Monocyte count, ×10 ⁹ /L	0,49 (0,08–1,5)
Исходные концентрации иммуноглобулинов, г/л / Initial immunoglobulin concentrations, g/L	
IgG	8,68 (2–19,4)
IgA	1,2 (0,07–4,3)
IgM	0,4 (0,1–1,8)
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/L	112 (69–211)
СКФ, мл/мин / GFR, mL/min	48,6 (25–110)
CIRS, баллы / CIRS, points	3 (1–14)
Характеристики больных	
n (%)	
Стадии по Binet / Binet stage	
A	1 (1)
B	65 (72)
C	24 (27)
del17p	0
Вариант ХЛЛ без мутаций IGHV-генов / Unmutated IGHV status of CLL	36/47 (76)
Большая опухолевая масса* / Bulky disease*	14 (16)
ECOG > 2	32 (36)
Дефицит по крайней мере 1 класса иммуноглобулинов Deficiency of at least 1 class of immunoglobulins	75 (83)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	51 (57)
Патология сосудов / Vascular pathology	10 (11)
Значимая кардиальная патология** / Significant heart disease**	31 (34)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	15 (17)
Гипотиреоз / Hypothyroidism	11 (12)
ХОБЛ/астма / COPD/asthma	9 (10)

Примечание. * — лимфатическим узлы > 6 см, селезенка > 6 см, ** — перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, стентирование или шунтирование коронарных артерий, гемодинамически значимый порок сердца, недостаточность кровообращения ≥ II степени NYHA; ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, CIRS — cumulative illness rating scale.

Note. * — lymph nodes > 6 cm, spleen > 6 cm, ** — previous myocardial infarction, coronary artery stenting or bypass, hemodynamically significant heart disease, circulatory failure ≥ II degree NYHA; LDH — lactate dehydrogenase, GFR — glomerular filtration rate, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, CIRS — cumulative illness rating scale.

ния, 2 больных умерли от инфекционных осложнений, у 1 больного был тяжелый СЛЮ, у 1 — острый панкреатит, 1 больная была переведена на другую программу из-за развития токсикодермии, вызванной хлорамбуцилом. Начиная со второго цикла ведущей причиной преждевременного прекращения терапии была нейтропения ($n = 7, 8 \%$). Один больной отказался от терапии, у 1 прекращена терапия из-за токсикодермии, 1 — из-за токсического гепатита, 1 умер от пневмонии, и только у 3 больных была прогрессия ХЛЛ.

Зависимость между коморбидностью и исполнимостью программы лечения представлена на рисунке 1. Более высокое значение CIRS статистически значимо коррелировало с меньшим количеством циклов ($r = -0,265, p = 0,013$). CIRS статистически значимо предсказывал ОБ с дискриминирующей границей от 3 до 6 (максимальное дискриминирующее значение при CIRS = 3, рис. 2А, $p = 0,013$). Статистически значимой ассоциации между CIRS и БРВ не было. С ОБ также статистически значимо ассоциировались

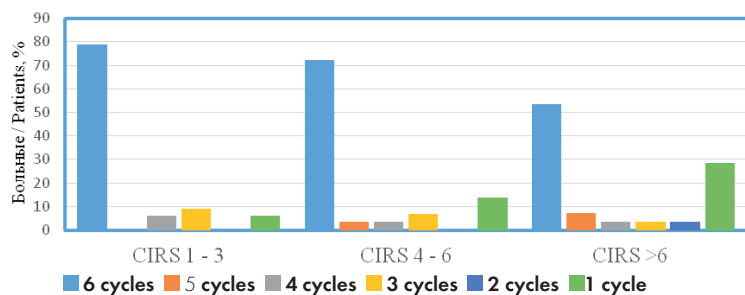


Рисунок 1. Связь между коморбидностью по шкале CIRS и количеством циклов терапии

Figure 1. Relationship between comorbidity according to CIRS and the number of therapy cycles

СКФ < 50 мл/мин (рис. 2B) (отношение рисков (ОР) 0,5, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,24–1,04, $p = 0,03$). Других ассоциаций, в том числе с возрастом, не выявлено. СКФ < 50 мл/мин также была статистически значимым предиктором БРВ (рис. 2C) (ОР = 0,32, 95% ДИ: 0,17–0,7, $p = 0,01$).

Ассоциация между коморбидностью и незавершенностью терапии, смертностью в течение 2 лет, нейтропенией и инфекциями показана на рисунке 3. Наиболее значимым параметром была совокупная коморбидность, оцененная по CIRS (более 3 баллов). Она была связана с незавершенностью терапии, нейтропенией, инфекциями и смертностью. СКФ < 50 мл/мин ассоциировалась с незавершенностью терапии и нейтропенией. Сахарный диабет и кардиальная патология были более всего связаны с преждевременным завершением терапии.

Нейтропения, инфекции и другие осложнения

Гематологические осложнения, оцененные в соответствии с критериями IWCLL2008 [12], представлены в таблице 2. Снижения концентрации гемоглобина > 50 % от исходных значений не было ни у одного больного. Пять (5,5 %) больных имели анемию II степени, 22 (24 %) — анемию I степени. Уменьшение количества тромбоцитов от 10 до 25 % от исходных значений произошло у 20 (22 %) больных, от 25 до 49 % — у 20 (22 %) больных, и 16 (18 %) больных имели тромбоцитопению III–IV степени (табл. 2).

По крайней мере 1 эпизод нейтропении III–IV степени наблюдался у 41 % больных. Персистирующая нейтропения, начиная с первого цикла, была ведущей причиной увеличения межкурсовых промежутков, уменьшения дозы хлорамбуцила и соответствующего снижения относительной дозовой интенсивности. Были проанализированы исходные параметры, которые могли ассоциироваться с нейтропенией. В анализ включены: возраст, пол, стадия, масса опухоли, сопутствующие заболевания (диабет и гипотиреоз), СКФ, исходное количество нейтрофилов и моноцитов. С развитием нейтропении III–IV степени статистически значимо ассоциировались СКФ < 60 мл/мин ($p = 0,05$), исходное количество нейтро-

филов $< 2 \times 10^9$ /л ($p = 0,0001$), исходное количество моноцитов $< 0,3 \times 10^9$ /л ($p = 0,007$) и возраст > 70 лет ($p = 0,01$). Модель множественной логистической регрессии с этими параметрами (табл. 3) дала отрицательное предсказуемое значение 69 %, положительное предсказуемое значение 72 %. У больных с сочетанием этих факторов следует предусмотреть назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для профилактики нейтропении.

Из инфекционных осложнений, произошедших во время терапии, было зарегистрировано 11 случаев пневмоний, 3 случая герпетической инфекции, 6 случаев фебрильной нейтропении. Кроме нейтропении значимой корреляции инфекции с другим факторами, в том числе сывороточной концентрацией иммуноглобулинов, не было. Нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий развились у 3 больных, кожные сыпи, повлекшие модификацию терапии — у 3 больных. В отдаленном периоде развился один случай гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, один случай — геморрагического васкулита.

Эффективность

Эффективность лечения оценивали только у больных, у которых были проведены по крайней мере 3 цикла терапии. Полная ремиссия достигнута у 26 больных (35 %), частичная ремиссия — у 41 (54 %), стабилизация — у 4 (5 %), прогрессия — у 3 (4 %). Оценка эффекта была невозможна у 16 (18 %) больных. МОБ в костном мозге $< 0,01$ % констатирована у 17 (19 %) больных, в пределах 0,01–0,9 % — у 25 (28 %) больных.

Медиана срока наблюдения за больными от даты начала терапии составила 39,7 мес. (разброс — 0,6–72 мес.). В БРВ — 30 событий, из них только 3 случились во время терапии и еще 11 — в течение первых 2 лет. Медиана не достигнута, а 2- и 3-летняя выживаемость составила 81 и 62 % соответственно (рис. 2D). Худшая БРВ статистически значимо коррелировала с вариантом ХЛЛ без мутаций *IGHV* (ОР = 2,4, 95% ДИ: 1,12–5,0, $p = 0,02$), (рис. 2E) и частичной ремиссией (по сравнению с полной; ОР = 3,35, 95% ДИ: 1,45–7,7, $p = 0,03$) (рис. 2F). Лечение по поводу рецидива назначено 21 больному. Из них 12 больных получили ибрутиниб, 6 — режим «BR», 1 — бендамустин, 2 — «G-Ven» (обинутузумаб и венетоклакс).

Причинами смерти 31 умершего больного были: в 9 случаях (29 %) — коронавирусная инфекция, в 9 случаях (29 %) — тяжелые инфекции (пневмония, сепсис, абсцесс легкого, менингит), в 5 случаях (16 %) — нарушения мозгового кровообращения, в 2 случаях — другие опухоли, в 1 — тромбоз легочной артерии, в 2 случаях — комплексные причины. У 3 больных причину смерти достоверно установить не удалось. Прогрессия как фактор танатогенеза

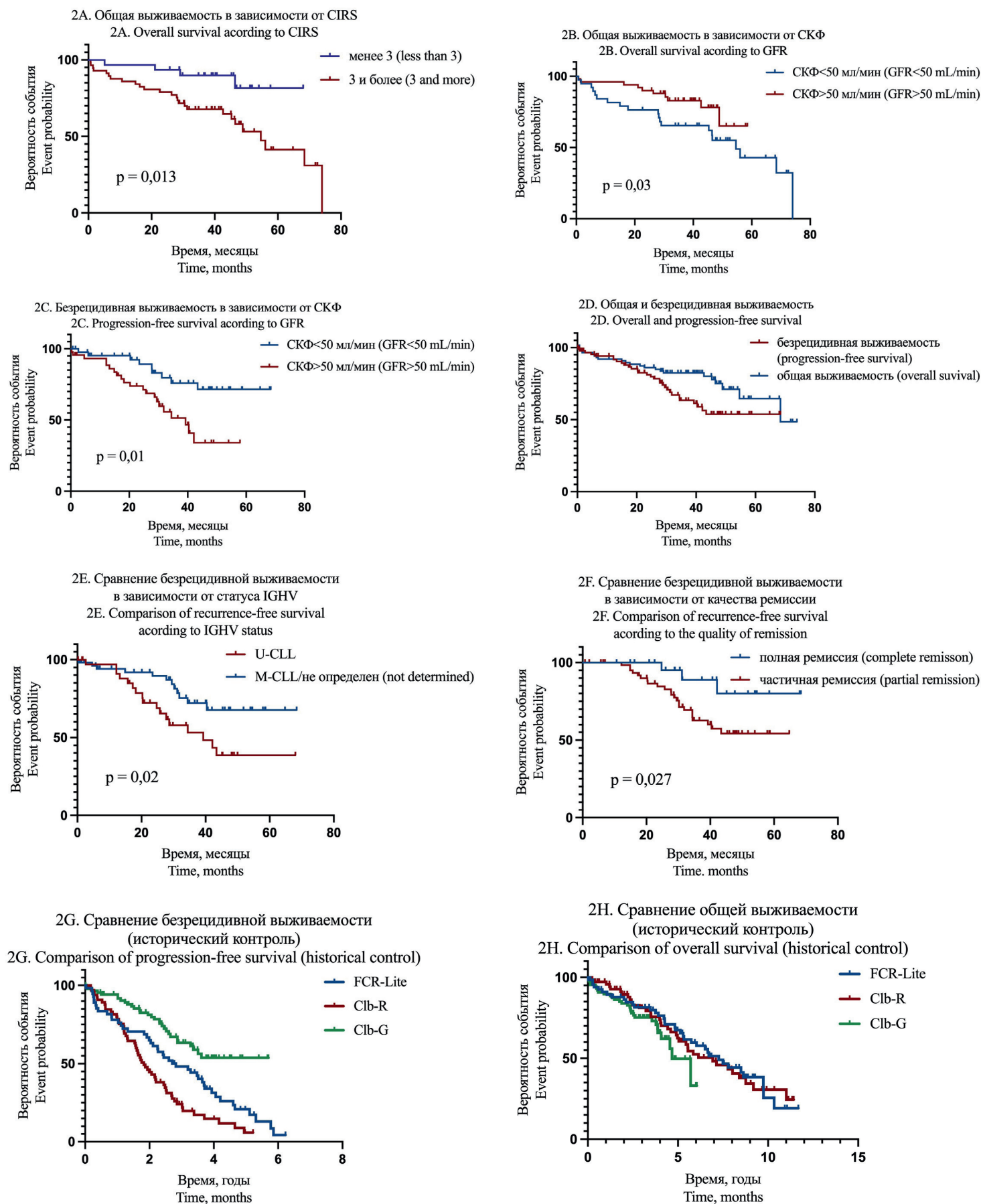


Рисунок 2. ОВ и БРВ для групп больных. Смерти от коронавирусной инфекции процензурированы. На рис. 2G и 2H показано сравнение режима «Clb-G» с историческим контролем (московский протокол)

Figure 2. Overall and progression-free survival for groups of patients. Deaths due to the coronavirus infection are censored. A comparison of Clb-G regimen with historical control (Moscow protocol) is shown in the figure 2G and 2H

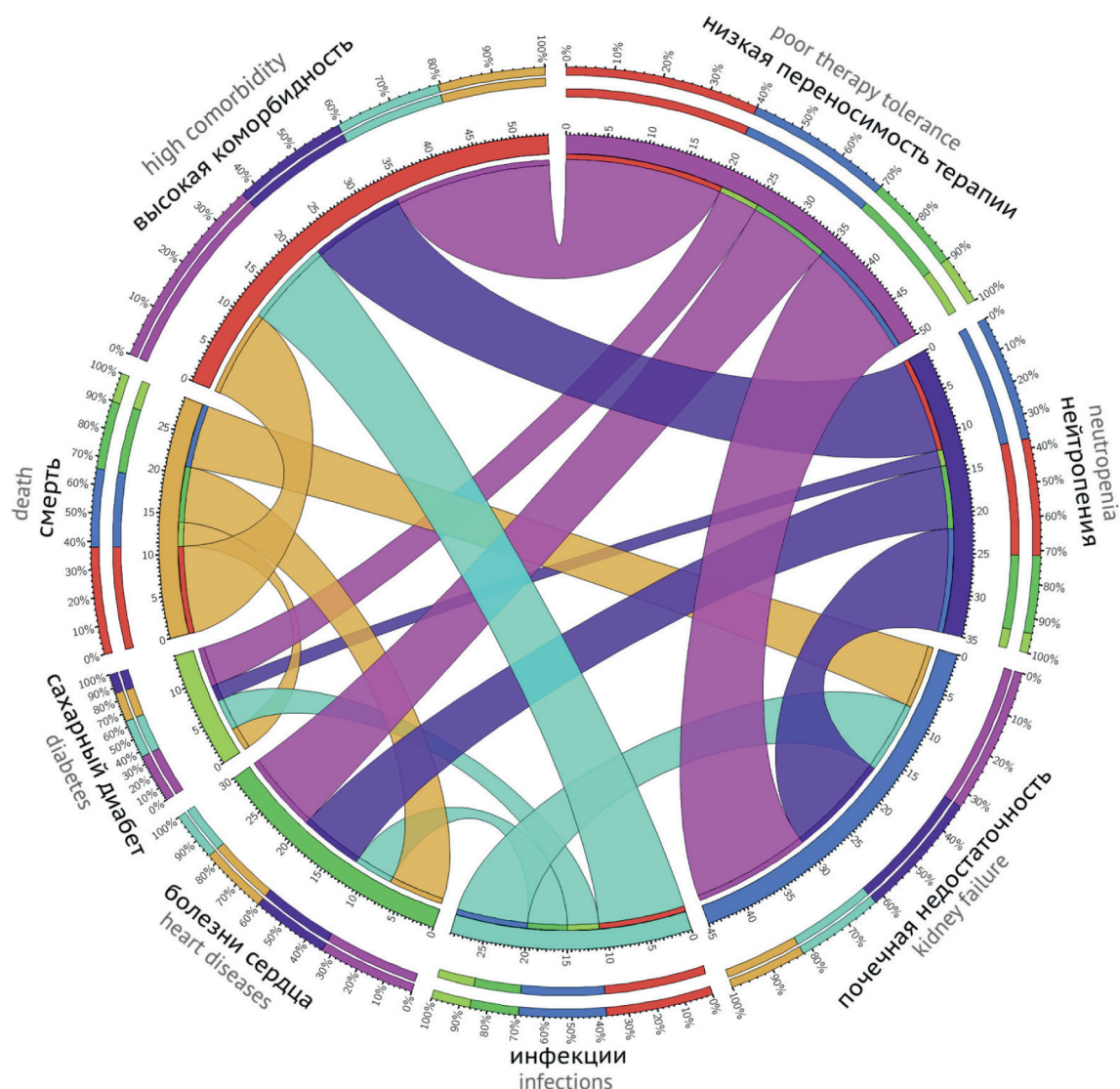


Рисунок 3. Хордовая диаграмма ассоциации коморбидностей с низкой переносимостью терапии, нейтропенией, инфекциями и смертностью
Примечание. Высокая коморбидность — CIRS > 3 баллов; низкая переносимость терапии — проведено < 4 циклов терапии; нейтропения — развитие нейтропении IV степени в ходе терапии; почечная недостаточность — СКФ < 50 мл/мин; инфекции — развитие пневмонии, не связанной с COVID-19 при проведении лечения; болезни сердца — перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, стентирование или шунтирование коронарных артерий, гемодинамически значимый порок сердца, недостаточность кровообращения ≥ II степени NYHA; сахарный диабет — сахарный диабет 2-го типа; смерть — смерть в течение 24 мес. от начала терапии. Ассоциация в % показана во внешних кругах.

Figure 3. Chord diagram of the association of comorbidities with poor therapy tolerance, neutropenia, infections, and mortality
Note. High comorbidity — CIRS > 3 points; poor therapy tolerance — < 4 therapy cycles; neutropenia — Grade IV neutropenia during therapy; renal failure — GFR < 50 mL/min; infections — pneumonia not associated with COVID-19 during treatment; heart disease — past myocardial infarction, stenting or bypass coronary arteries, hemodynamically significant heart disease, circulatory failure ≥ II degree NYHA; diabetes — type II diabetes mellitus; death — death within 24 months from the start of therapy. The percentage association is shown in the outer circles.

Таблица 2. Гематологические и инфекционные осложнения III–IV степени
Table 2. Hematological and infectious complications of III–IV stages

Осложнения Complications	Все осложнения III–IV, (n, %) All complications III–IV, (n, %)	III (n, %)	IV (n, %)
Нейтропения / Neutropenia	37 (41)	17 (18)	20 (22)
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	16 (18)	11 (60)	5 (10)
Пневмония / Pneumonia	11 (12)	8 (9)	3 (3)
Фебрильная нейтропения / Febrile neutropenia	3 (3)	3 (3)	
Herpes zoster	3 (3)	3 (3)	

Таблица 3. Модель множественной логистической регрессии параметров, ассоциированных с нейтропенией
Table 3. Multiple logistic regression model for parameters associated with neutropenia

Параметр / Parameter	OR / HR	95% ДИ / 95% CI
Возраст (> 70 лет) / Age (> 70 years)	2,685	0,9229–8,201
Количество моноцитов исходно < 0,3 × 10 ⁹ /л Initial monocyte count < 0,3 × 10 ⁹ /L	1,839	0,4585–7,093
Количество нейтрофилов исходно < 0,2 × 10 ⁹ /л Initial neutrophil count < 0,2 × 10 ⁹ /L	4,648	1,085–23,54
СКФ < 60 мл/мин GFR < 60 mL/min	1,403	0,4424–4,566

имелась только у 2 больных, а непосредственной причиной смерти была пневмония. Таким образом, структура смертности у больных характеризовалась значительным преобладанием инфекций (рис. 2D).

Полученные данные были сопоставлены с историческим контролем — пожилыми больными, получавшими лечение по режимам «FCR-Lite» и «Clb-R» в рамках московского протокола (рис. 2G и 2H) [15]. Больные из группы исторического контроля были сопоставимы по возрасту (медиана — 71 год) и коморбидности (медиана CIRS = 3, разброс — 1–7), больные с делецией 17p были исключены. Сравнение с историческим контролем показало значимое превосходство режима «Clb-G» над обоими режимами («Clb-R» и «FCR-Lite») по БРВ. Различий в ОВ не было.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности, переносимости, а также оптимизации применения режима «G-Clb» у пожилых больных, у которых ХЛЛ был осложнен значимой коморбидностью. Прежде всего изучали сочетание ХЛЛ с сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом, — почечной недостаточностью, сахарным диабетом и кардиальной патологией.

Применение режима «G-Clb» в долгосрочной перспективе показало высокую эффективность в этой группе больных. При среднем сроке наблюдения более 3 лет медиана БРВ до сих пор не достигнута. Это значительно превосходит результаты московского протокола [15] и сопоставимо с данными исследований «CLL11» (медиана — 26,7 мес.), «CLL14» (медиана — 35,6 мес.) [8, 9]. Терапию второй линии получили только 23 % больных. В этом смысле режим «G-Clb» представляет собой несомненный шаг вперед в терапии ХЛЛ. Высокоэффективное антитело к CD20, добавляемое к традиционно малотоксичному хлорамбуцилу, позволяет значительно увеличить число ремиссий, в том числе с неопределяемостью МОБ, что реализуется существенным увеличением БРВ. Для значительной части больных старше 70 лет «G-Clb» становится единственным лечением, способным достичь контроля над ХЛЛ. Различий в ОВ по сравнению с историческим контролем не было

найденно, но периоды сравнения несопоставимы из-за пандемии коронавирусной инфекции.

При этом применять обинутузумаб у пожилых больных непросто. Значительная часть больных не смогла продолжить лечение уже после первого курса. Сокращение количества циклов происходило преимущественно по двум причинам: тяжелые инфузионные реакции и нейтропения.

В начале протокола, в соответствии с инструкцией производителя, обинутузумаб вводили в дозе 100 мг в 1-й день. Введение препарата у первых 5 больных в этой дозе сопровождалось серьезными инфузионными реакциями. В типичном виде реакция в момент введения не носила тяжелого характера (максимально II степень во время введения), что, по-видимому, обусловлено эффективной премедикацией. Проблему представлял собой период, когда действие препаратов, использовавшихся в премедикации, заканчивалось. У первых 5 больных реакции развивались вечером и ночью и выражались в гипертермии, нарушении сознания в 1 случае. Первые 2 больных были госпитализированы на 2-е сутки после введения с подозрением на пневмонию и септический шок. В дальнейшем эти осложнения не были подтверждены. С учетом этих особенностей протокол был оптимизирован, и обинутузумаб стали вводить в объеме 2,5 % от запланированной дозы (25 мг). Это привело к значимому уменьшению количества и тяжести инфузионных реакций. Премедикация должна обязательно включать 20 мг дексаметазона накануне. По-видимому, предпочтительно использовать пролонгированные стероидные гормоны.

Второй проблемой явилась нейтропения. Ее природа не до конца ясна, но более высокая частота нейтропении при использовании обинутузумаба (35 %) зарегистрирована и в исследовании «CLL11» [8]. Небольшое число больных в настоящей работе не позволило надежно идентифицировать предикторы нейтропении. Тем не менее найденные факторы (возраст, сниженная функция почек, низкое количество нейтрофилов и моноцитов) исходно могут служить ориентиром для определения тактики. Используемые в совокупности, эти параметры позволяют предсказать нейтропению III–IV степени тяжести с вероятностью 70 %.

Несмотря на то что комбинация обинутузумаба и хлорамбуцила уже утрачивает свое значение в терапии ХЛЛ, результаты настоящего исследования имеют практическое значение, поскольку обинутузумаб активно интегрируется в современные схемы терапии. Информация о течении и способах предупреждения инфузионных реакций имеет большое значение. Настоящее исследование позволило сделать несколько выводов. Инфузионные реакции создают высокий

риск развития осложнений у пожилых больных. Доза обинутузумаба в 1-й день введения у пожилых больных не должна превышать 25 мг. Режим «G-Clb» может быть не оптимален у больных старше 75 лет из-за непредсказуемого риска осложнений. Больным с высоким риском нейтропении может быть целесообразно предусматривать ее первичную профилактику.

Благодарности: авторы выражают благодарность Наталье Денисовой, инициировавшей это исследование.

Литература / References

- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- Fischer K., Cramer P., Busch R., et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26): 3209–16. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2688.
- Fischer K., Bahlo J., Fink A.M., et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016; 127(2): 208–15. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- Thompson P.A., Tam C.S., O'Brien S.M., et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127(3): 303–9. DOI: 10.1182/blood-2015-09-667675.
- Rossi D., Terzi-di-Bergamo L., De Paoli L., et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015; 126(16): 1921–4. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647925.
- Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O., et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44(11): 1947–50. DOI: 10.1080/1042819031000110991.
- Marotta G., Bigazzi C., Lenoci M., et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. *Haematologica*. 2000; 85(12): 1268–70.
- Goede V., Fischer K., Busch R., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
- Al-Sawaf O., Zhang C., Tandon M., et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): Follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1188–200. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
- Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
- Eichhorst B., Niemann C., Kater A.P., et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RvE, GvE, GIVe) vs standard chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the international intergroup GAIA (CLL13) trial. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 71. DOI: 10.1182/blood-2021-146161.
- Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12): 5446–56. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- Parmelee P.A., Thuras P.D., Katz I.R., Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43(2): 130–7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06377.x.
- Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
- Nikitin E., Kisilichina D., Zakharov O., et al. Randomised comparison of FCR-lite and ClbR (chlorambucil plus rituximab) regimens in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica*. 2013; 98(s1): 473, abstr NS1147.

Информация об авторах

Маркова Елена Евгеньевна, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы,
e-mail: qweasz76@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9246-7614>

Information about the authors

Elena E. Markova, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: qweasz76@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9246-7614>

Никитин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Касирского и А.И. Воробьева, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Дмитриева Елена Александровна, врач-гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: elenohka201@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Майорова Светлана Юрьевна, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: s_maiorova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3968>

Кочкарева Юлия Борисовна, кандидат медицинских наук, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: kochkareva_yulia@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-8298>

Наумова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, врач лабораторной диагностики, кафедра клинической лабораторной диагностики, ФГБУЗ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: e_naum@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-5746>

Луговская Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической лабораторной диагностики, ФГБУЗ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: slugovskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

Почтарь Маргарита Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, кафедра клинической лабораторной диагностики, ФГБУЗ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vagus_mad@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-7925>

Петренко Андрей Анатольевич, гематолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

Eugene A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the City Hematological Center, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department; Head of the Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

Elena A. Dmitrieva, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: elenohka201@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Svetlana Y. Mayorova, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: s_maiorova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3968>

Yulia B. Kochkareva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: kochkareva_yulia@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-8298>

Elena V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: e_naum@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-5746>

Svetlana A. Lugovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: slugovskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

Margarita E. Pochtar, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: vagus_mad@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-7925>

Andrei A. Petrenko, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: petrenkoandrei13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>

Кислова Мария Игоревна, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

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

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Птушкин Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части (по гематологии), ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 31.08.2022

Принята в печать: 28.11.2022

Maria I. Kislova, Hematologist, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

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

Tatiana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Vadim V Ptushkin, Dr. Sci. (Med.) Professor, Deputy Chief Physician for Hematology, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department; Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

* Corresponding author

Received 31.08.2022

Accepted 28.11.2022