



© Коллектив авторов, 2025  
УДК 616.155.392.8-036.11-036.88 : 577.224  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>

Д. С. Буг<sup>1\*</sup>, Д. К. Жоголев<sup>1</sup>, К. С. Цвирко<sup>1</sup>, Н. Ю. Цветков<sup>1</sup>, И. М. Бархатов<sup>1</sup>,  
А. Н. Наркевич<sup>2</sup>, А. В. Тишков<sup>1</sup>, Е. В. Морозова<sup>1</sup>, Н. В. Петухова<sup>1</sup>, А. Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет  
454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ СМЕРТИ И ТРАНСФОРМАЦИИ В ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПАТОГЕННОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53*

Поступила в редакцию 17.06.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Миелодиспластические синдромы (МДС) неоднородны по своей морфологии, клиническим характеристикам, выживаемости пациентов и вероятности трансформации: наличие мутации *TP53* при МДС коррелирует с более высокой категорией риска, резистентностью к терапии, быстрой трансформацией и неблагоприятным исходом. Однако в настоящее время мало внимания уделяется степени функционального дефицита поврежденного гена вследствие мутаций.

**Цель** — разработка системы для стратификации риска у пациентов с МДС на основе оценки патогенности мутации в гене *TP53*.

**Методы и материалы.** Ретроспективно были проанализированы результаты мутационного анализа гена *TP53* 2343 взрослых пациентов с МДС при отсутствии известной делеции гена *TP53*, полученные в ходе работы Международной рабочей группы изучения миелодиспластического синдрома в 2022 г. Дополнительно был проведен анализ результатов исследования *TP53* пациентов Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова с МДС и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

**Результаты.** На основе ранее созданной системы классификации все пациенты были разделены на три группы: не имеющие мутации в *TP53*, имеющие патогенную мутацию и имеющие нейтральный генетический вариант. Были обнаружены различия в общей и безлейкозной пятилетней выживаемости между группами пациентов с МДС с патогенными и нейтральными мутациями согласно разработанной системе. Дополнительно на группе пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России была показана разница в беспрогрессивной выживаемости между группами пациентов с МДС или ОМЛ с патогенными и нейтральными вариантами согласно разработанной системе.

**Выводы.** Созданная информационная система может быть использована для поддержки принятия врачебных решений в случае обнаружения неинтерпретируемых вариантов в гене *TP53*. Универсальность использованных подходов позволяет адаптировать систему к другим генам и нозологиям.

**Ключевые слова:** молекулярная патология, мутация, клиническое значение, миелодиспластический синдром, оценка патогенности

**Для цитирования:** Буг Д. С., Жоголев Д. К., Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Наркевич А. Н., Тишков А. В., Морозова Е. В., Петухова Н. В., Кулагин А. Д. Стратификация рисков смерти и трансформации в острый миелоидный лейкоз у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основе оценки патогенности мутаций в гене *TP53*. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025; 32(3):95–103. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>.

\* Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Буг, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [bug.dmitrii@yandex.ru](mailto:bug.dmitrii@yandex.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) — это группа клональных заболеваний, затрагивающих стволовые клетки крови. Тактика ведения пациентов с МДС может варьировать в значительных пределах, от мониторинга состояния до химиотерапии или трансплантации стволовых клеток.

Чтобы определить наиболее подходящий план лечения для каждого пациента, используются шкалы оценки риска, такие как международная прогностическая балльная система (International Prognostic Scoring System (IPSS)), прогностическая балльная система Всемирной организации здравоохранения (the World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS)), IPSS пересмотренная (the Revised IPSS (IPSS-R)) и другие [1–3]. Эти шкалы помогают определять риски осложнений и принимать информированные решения об оптимальной тактике ведения пациента. IPSS была разработана в 1997 г. и использовалась для оценки прогноза пациентов с МДС. WPSS, созданная группой ученых GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) в 2008 г., позволяет прогнозировать исход трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с МДС. IPSS-R представляет собой пересмотренную систему IPSS, выпущенную в 2012 г.

Наиболее важными факторами, определяющими риски осложнений, являются тяжесть цитопении, процент бластных клеток в крови и костном мозге, а также наличие и тип хромосомных аберраций. Известно, что прогрессия МДС ассоциирована с возникновением мутаций в гене *TP53* [4].

В целом, соматические мутации в гене *TP53* чаще всего обнаруживаются при злокачественных опухолях и связаны с неблагоприятным прогнозом [5–7]. Эти мутации возникают в 5–10 % случаев МДС и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), приводя к снижению общей выживаемости и эффективности лечения [4].

Ранее был разработан высокоспециализированный алгоритм для классификации миссенс-

мутаций на основе их онкогенности, встречаемости в человеческой популяции и эволюционной истории гена [8]. Он продемонстрировал более высокие чувствительность, специфичность и точность, чем любая другая программа-предиктор для оценки патогенности генетических вариантов, что было показано на наборе известных патогенных и доброкачественных миссенс-замен из базы данных ClinVar. Такой анализ типично используется для определения операционных характеристик программ-предикторов для оценки патогенности генетических вариантов [9, 10].

Система классификации предполагает две группы вариантов: повреждающие и нейтральные, с высокой и низкой прогнозируемой патогенностью соответственно. В сравнении с устоявшейся системой классификации вариантов ClinGen/CGC/VICC повреждающие варианты соотносятся с онкогенными, а нейтральные — с доброкачественными.

В данной работе была проведена валидация ранее разработанного алгоритма классификации с использованием анализа выживаемости (общей, безлейкозной и беспрогрессивной) на группе пациентов с МДС и ОМЛ с нейтральными и повреждающими вариантами согласно алгоритму.

**Цель** настоящего исследования заключается в применении разработанной системы классификации вариантов для категоризации пациентов с вариантами в гене *TP53* на две группы с различающимися рисками осложнений: с повреждающими и нейтральными вариантами.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследовались клинические данные и результаты мутационного анализа проб 2343 пациентов, исследованных Международной рабочей группой (International Working Group (IWG)) по изучению МДС [11]. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 лет, доля бластных клеток крови менее 20 %, лейкоцитов крови менее  $13 \times 10^9/\text{л}$ , известный мутационный статус гена *TP53* перед началом лечения. К критериям исключения относились любые аберрации семнадцатой хромосомы, обнаруженные цитогенетическими методами (кариотипированием или флуоресцентной гибридизацией *in situ*). Исследование проводилось в течение до 5 лет после установления диагноза. Половозрастная диаграмма для отобранных участников исследования отражена на рис. 1.

Группа состояла из 1388 мужчин и 955 женщин. Возраст пациентов варьировал от 18 до 98 лет, медиана составила 72 года (25-й перцентиль — 63 года, 75-й перцентиль — 78 лет). У обследованных наблюдались следующие диагнозы: миелодиспластический синдром неуточненный (МДС-Н), МДС с изолированной делецией 5q (МДС-5q), МДС с избытком бластов (МДС-ИБ), МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МЛД), МДС с однолинейной

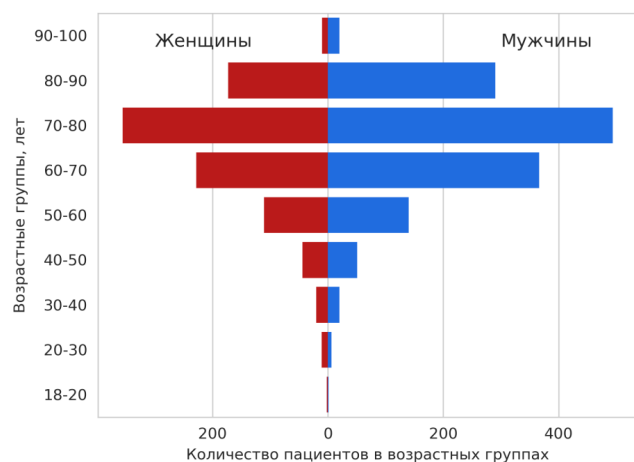


Рис. 1. Половозрастная диаграмма обследованных

дисплазией (МДС-ОЛД), МДС-МЛД с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС-МЛД), МДС-ОЛД с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС-ОЛД), МДС-ОЛД/МЛД, МДС-КС-ОЛД/МЛД, а также смешанные миелоидные патологии (МДС с миелопролиферативной неоплазией (МПН), МДС/МПН с КС). Диаграмма распределения пациентов по диагнозам отображена на рис. 2.

Дополнительно ретроспективно были проанализированы результаты мутационного анализа у пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с МДС и ОМЛ, обследовавшихся с 2018 г. по 2023 г., а также их клинические данные. В качестве критериев включения выступали возраст от 18 лет и установленный диагноз МДС или ОМЛ. Период наблюдения составил до 5 лет после установления диагноза. Данная группа состояла из 195 пациентов и включала 98 женщин и 97 мужчин в возрасте от 18 до 79 лет (медиана 51 год, 25-й перцентиль – 41, 75-й перцентиль – 60). У 67 пациентов исходно наблюдался ОМЛ, у 52 – МДС-Н, у 46 – МДС-ИБ, у 21 – МДС-МЛД, у 3 – МДС-5q, у 2 – смешанная миелоидная патология, у оставшихся трех пациентов – МДС-ОЛД, МДС-КС-МЛД и МДС-КС.

Для подвыборки пациентов с мутациями в гене *TP53* применялись рекомендации для интерпретации генетических вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями [12]. В исследовании были включены только пациенты с мутациями, относящимися к категориям I, II и III (варианты с высокой, потенциальной и неизвестной клинической значимостью).

Для сравнения качественных характеристик групп пациентов применялся критерий Хи-квадрат Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

где  $r$  и  $c$  – числа строк и столбцов в таблице сопряженности,  $E_{ij}$  и  $O_{ij}$  – ожидаемые и наблюдаемые числа событий в ячейке строки  $i$  и столбца  $j$ .

Если ожидаемое число событий в хоть одной ячейке таблицы сопряженности составляло менее 10, использовался точный тест Фишера для сравнения групп пациентов по качественным характеристикам:

$$p = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{a!b!c!d!(a+b+c+d)!},$$

где  $a, b, c$  и  $d$  – числа двух качественных характеристик в двух группах. Пара переменных  $a$  и  $b$  описывают одну характеристику двух групп,  $c$  и  $d$  – другую. Пары переменных  $a$  и  $c$  ассоциированы с одной группой, но разными характеристиками, так же, как  $b$  и  $d$ .

Для сравнения медиан количественных признаков разных групп пациентов использовался тест Краскала – Уоллиса:

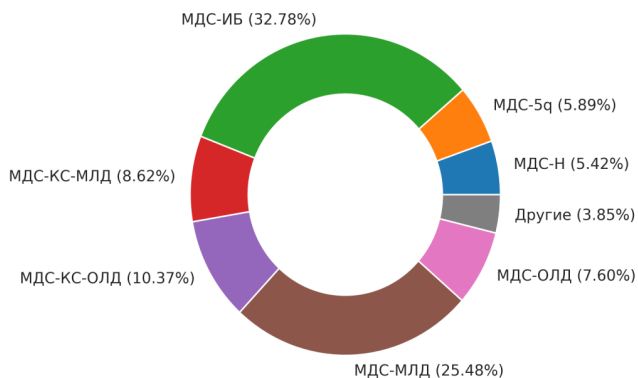


Рис. 2. Диаграмма распределения обследованных по диагнозам

$$H = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2},$$

где  $N$  – общее число наблюдений во всех группах,  $g$  – число групп,  $n_i$  – число наблюдений в группе  $i$ ,  $r_{ij}$  – ранг наблюдения  $j$  в группе  $i$ ,  $\bar{r}_i$  – средний ранг всех наблюдений в группе  $i$ ,  $\bar{r}$  – средний ранг для всех наблюдений.

При сравнении двух групп пациентов использовался тест Манна – Уитни:

$$U = n_x n_y + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где  $n_x$  и  $n_y$  отражают объемы выборок с большей и меньшей ранговой суммой соответственно, а  $T_x$  – сумма рангов выборки с большей ранговой суммой.

Для решения проблемы множественных сравнений и вычисления  $p$ -значения с соответствующей поправкой применялся метод Бенджамини – Хохберга:

$$p \leq \frac{i}{m} q^*,$$

где  $p$  – это  $p$ -value,  $m$  – число сравнений,  $i$  – ранг  $p$  в ранжированном списке уменьшающихся значений,  $q^*$  – предел доли ложного отклонения гипотезы.

Метод Каплана – Мейера использовался для отображения кривых выживаемости:

$$S(t) = \prod_{t_i \in [0, t]} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

Медиана выживаемости определялась как период времени, за который событие возникает у половины пациентов.

95 %-й доверительный интервал функции выживаемости определялся по формуле Гринвуда:

$$S(t) \pm 1,96 \sqrt{S(t)^2 \sum_{t_i \in [0, t]} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)'}}$$

где  $S$  — функция выживаемости,  $i$  — ранг временной точки,  $t_i$  — время, прошедшее от начала исследования до временной точки  $i$ ,  $d_i$  — число событий на момент  $t_i$ ,  $n$  — число пациентов под наблюдением на момент времени  $t_i$ .

Дополнительно определялось ограниченное среднее время выживаемости (restricted mean survival time (RMST)), доверительные интервалы которого определялись с помощью бутстрэпа. RMST определялось по формуле:

$$\int_0^{\tau} S(t) dt,$$

где  $S$  — функция выживаемости,  $\tau$  — горизонт времени наблюдения.

При расчете общей выживаемости конечной точкой являлась смерть пациента, при расчете безлейкозной выживаемости событие определялось по комбинированной конечной точке (смерть или трансформация в острый миелоидный лейкоз). При расчете беспрогрессивной выживаемости нецензурируемыми событиями являлись смерть и прогрессия МДС. Цензурировались прекращение наблюдения, а также начало патогенетического лечения (химиотерапия или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) в группе IWG. Для определения потенциального влияния информативного цензурирования на начало терапии анализ выживаемости повторялся с предположением о наилучшем возможном прогнозе пациентов, которым назначалось лечение, что подразумевает наступление события сразу после начала лечения (анализы чувствительности). Для определения изолированного риска трансформации в острый миелоидный лейкоз проводился анализ конкурирующих рисков с использованием модели Файна — Грея.

Для определения влияния наличия нейтрального или повреждающего варианта в гене *TP53* на выживаемость использовалась регрессионная модель Кокса:

$$h(t) = h_0(t) * \exp(b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_pX_p),$$

где  $h$  — функция риска,  $h_0$  — базовый риск,  $b_i$  — коэффициенты,  $X_i$  — независимые переменные.

Модель пропорциональных рисков Кокса с времязависимыми переменными и L2 регуляризацией, равной 0,5, использовалась для определения линейного риска.

Статистические расчеты и графическое представление результатов осуществлялись с помощью специализированных библиотек языков Python (numpy, scipy, lifelines, matplotlib, seaborn) и R (cprsk).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена классификация первичных пациентов, обследованных в ходе работы IWG. В данном анализе момент получения патогенетического лечения цензурировался для устранения из анализа

фактора терапии, который может влиять на выживаемость. 88 мужчин и 83 женщины в возрасте от 19 до 92 лет были классифицированы как пациенты с повреждающими мутациями в *TP53*, медиана составила 73 года, 25-й перцентиль — 65, 75-й перцентиль — 78,5. Определена группа пациентов с нейтральными вариантами, которая включала 11 женщин и 13 мужчин в возрасте от 32 до 89 лет, медиана 72 года, 25-й перцентиль — 62,5, 75-й — 77. Оставшиеся пациенты не имели вариантов в *TP53*: среди них были 1287 мужчин и 861 женщина в возрасте от 18 до 98 лет (медиана — 72 года, 25-й перцентиль — 63, 75-й — 78). Статистические различия между распределением по возрасту и полу в этих трех группах пациентов обнаружены не были ( $p > 0,050$ ).

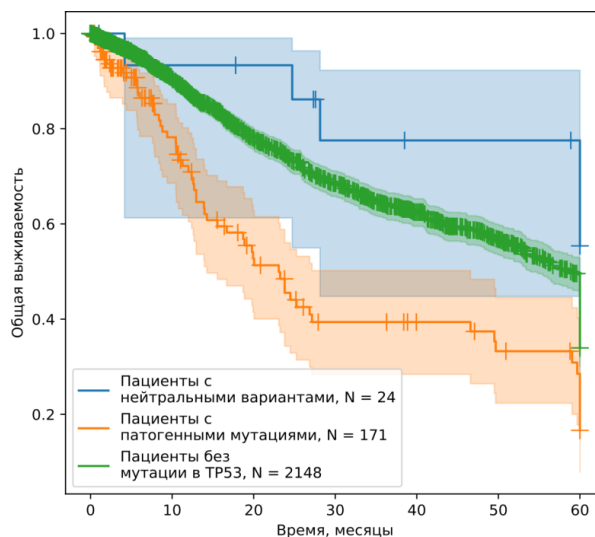
Проанализирована общая пятилетняя выживаемость двух групп пациентов с вариантами в *TP53* и группы без изменений в этом гене. Медиана выживаемости и RMST составили, соответственно, 23,1 (95 %-й доверительный интервал: 14,3, 46,6) и 30,9 (25,9, 35,9) месяцев для группы пациентов с повреждающими мутациями в гене *TP53*, и 59,1 (54,0, 60,0) и 43,1 (41,9, 44,3) месяца для группы без изменений в гене *TP53*. Медиана выживаемости не была достигнута в группе пациентов с нейтральными вариантами, RMST составила 51,0 (41,7, 60,0) месяца.

Общая пятилетняя выживаемость в группе пациентов с повреждающими мутациями статистически значимо отличалась от таковой в группе как с нейтральными вариантами ( $p = 0,006$ ,  $p_{adj} = 0,008$ ), так и без мутаций ( $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$ ). Данные выводы были подтверждены при анализе чувствительности с предположением о наилучшем прогнозе пациентов с лечением:  $p = 0,009$ ,  $p_{adj} = 0,014$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами,  $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$  для групп с повреждающими вариантами и без изменений в гене *TP53*. Не было обнаружено статистически значимых различий в общей пятилетней выживаемости между пациентами с нейтральными вариантами и пациентами без изменений в гене *TP53* ( $p > 0,050$ ,  $p_{adj} > 0,050$ ). Соответствующие кривые выживаемости для каждой группы отражены на рис. 3.

Диагнозы пациентов различных групп отражены в табл. 1. Основываясь на дополнительных данных, были рассчитаны показатели шкал IPSS-R и IPSS-M: в IPSS-R учитываются уровни гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов и бластов костного мозга, а также цитогенетическая категория, в то время как IPSS-M дополнительно учитывает молекулярные маркеры.

Результаты дополнительной классификации пациентов согласно шкалам риска IPSS-M и IPSS-R представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Были обнаружены значимые различия по распределению между группами высокого и низкого (суммарно) риска согласно шкалам IPSS-R и IPSS-M между группами пациентов с повреждающими мутациями в *TP53* и без изменений в этом гене ( $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$ ), а также между группами па-



Пациенты с нейтральными вариантами							
Осталось	20	14	13	9	8	8	0
Цензурировано	4	9	10	12	13	13	19
Событий	0	1	1	3	3	3	5
Пациенты с патогенными мутациями							
Осталось	164	66	38	24	20	16	0
Цензурировано	7	83	91	96	100	101	110
Событий	0	22	42	51	51	54	61
Пациенты без мутации в TP53							
Осталось	2063	1187	841	647	479	335	0
Цензурировано	85	817	1015	1113	1228	1333	1561
Событий	0	144	292	388	441	480	587

Рис. 3. Кривые пятилетней общей выживаемости групп пациентов IWG с мутациями TP53 и без них, отображены кривые выживаемости и 95 %-е доверительные интервалы

Таблица 1

**Диагнозы пациентов Международной рабочей группы, относящихся к различным категориям, определенным в результате работы алгоритма**

Диагноз	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
МДС-Н	77 (4 %)	—	3 (2 %)
МДС-5q	115 (5 %)	5 (21 %)	18 (11 %)
МДС-ИБ	678 (32 %)	8 (33 %)	82 (48 %)
МДС-МЛД	565 (26 %)	6 (25 %)	26 (15 %)
МДС-ОЛД	172 (8 %)	2 (8 %)	4 (2 %)
МДС-КС-МЛД	187 (9 %)	1 (4 %)	14 (8 %)
МДС-КС-ОЛД	232 (11 %)	1 (4 %)	10 (6 %)
Другие	122 (6 %)	1 (4 %)	14 (8 %)

циентов с повреждающими мутациями в TP53 и с нейтральными вариантами в этом гене ( $p = 0,028$ ,  $p_{adj} = 0,042$  для IPSS-R и  $p = 0,026$ ,  $p_{adj} = 0,038$  для IPSS-M). Не было обнаружено подобных различий между пациентами без мутаций в гене TP53 и с нейтральными вариантами в TP53 ( $p > 0,050$ ,  $p_{adj} > 0,050$ ).

Также была проанализирована пятилетняя безлейкозная выживаемость трех групп пациентов. В связи с тем, что трансформация в острый миелоидный лейкоз не могла быть подтверждена для всех пациентов, состав двух групп в когорте IWG изменился: группа без изменений в гене TP53 насчитывала 1204 мужчин и 815 женщин в возрасте 18–98

лет (медиана 72 года), а группа с повреждающими мутациями состояла из 85 мужчин и 77 женщин в возрасте 19–92 года (медиана 72,5 года).

Кривые выживаемости отражены на рис. 4.

Медиана безлейкозной выживаемости не была достигнута для пациентов с нейтральными вариантами в гене TP53, RMST составило 51,0 (40,7, 60,0) месяц. Медиана и RMST составили 18,7 (13,0, 27,2) и 28,9 (23,5, 33,6) месяцев у пациентов с повреждающими мутациями в TP53, 53,2 (50,2, 59,1) и 40,7 (39,3, 41,9) месяцев у пациентов без изменений в гене TP53. Были обнаружены статистически значимые различия в пятилетней безлейкозной

Таблица 2

## Показатели шкалы риска IPSS-M пациентов различных групп, определенных в результате работы алгоритма

Группа риска соответственно IPSS-M	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
Очень высокий риск	241 (12 %)	2 (10 %)	68 (43 %)
Высокий риск	290 (14 %)	3 (15 %)	26 (16 %)
Умеренно высокий риск	234 (12 %)	3 (15 %)	13 (8 %)
Умеренно низкий риск	246 (12 %)	3 (15 %)	12 (8 %)
Низкий риск	722 (36 %)	5 (25 %)	33 (21 %)
Очень низкий риск	287 (14 %)	4 (20 %)	8 (5 %)
Высокий риск (суммарно)	765 (38 %)	8 (40 %)	107 (67 %)
Низкий риск (суммарно)	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

Таблица 3

## Показатели шкалы риска IPSS-R пациентов различных групп, определенных в результате работы алгоритма

Группа риска соответственно IPSS-R	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
Очень высокий	99 (5 %)	3 (14 %)	54 (33 %)
Высокий	261 (13 %)	3 (14 %)	30 (18 %)
Промежуточный	462 (22 %)	3 (14 %)	22 (13 %)
Низкий	881 (43 %)	9 (40 %)	43 (26 %)
Очень низкий	364 (18 %)	4 (18 %)	15 (9 %)
Высокий суммарно	360 (17 %)	6 (27 %)	84 (51 %)
Низкий суммарно	1245 (60 %)	13 (59 %)	58 (35 %)
Низкий риск (суммарно)	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

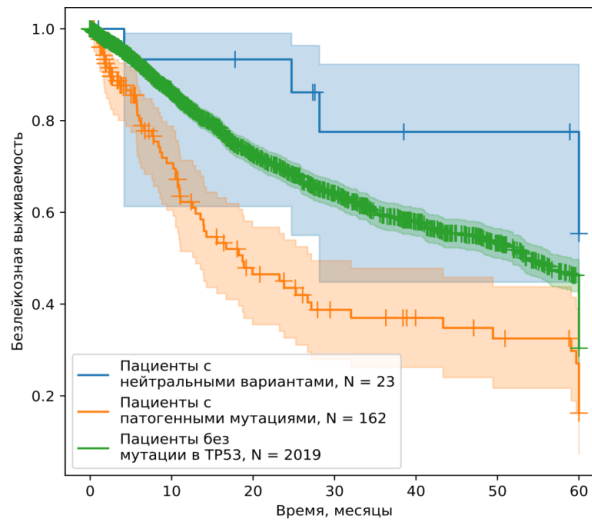
выживаемости между пациентами с нейтральными и повреждающими вариантами ( $p = 0,005$ ,  $p_{adj} = 0,007$ ). Кроме того, были обнаружены различия в безлейкозной выживаемости между пациентами с повреждающими мутациями и без изменений в гене TP53 ( $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$ ). Оба этих утверждения были подтверждены дополнительным анализом выживаемости с предположением о наихудшем прогнозе пациентов, получивших лечение:  $p = 0,008$ ,  $p_{adj} = 0,012$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами;  $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$  для групп с повреждающими мутациями и без изменений в TP53. Анализ конкурирующих рисков с использованием функции кумулятивной встречаемости и подраспределением рисков по модели Файна – Грея подтвердило эти находки ( $p = 0,003$ ,  $p_{adj} = 0,005$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами;  $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$  для групп с повреждающими вариантами и без изменений в TP53).

Анализ пропорциональных рисков не продемонстрировал связи между наличием нейтрального варианта в гене TP53 и выживаемости ( $p > 0,05$ ). Однако наличие повреждающей мутации было ассоциировано с худшей общей и безлейкозной выживаемостью как в однофакторном ( $p < 0,005$ ),

так и в многофакторном варианте анализа, включающем пол, возраст, кариотип, число бластных клеток костного мозга, уровень гемоглобина, тромбоцитов, наличие нейтральных и повреждающих вариантов в гене TP53 ( $p < 0,005$ ).

Более того, мультипараметрическая модель Кокса с времязависимой ковариатой, описывающей факт получения патогенетического лечения, также продемонстрировал, что наличие повреждающей мутации в гене TP53 значительно влияет как на общую ( $p = 0,04$ ) (рис. 5, а), так и на безлейкозную выживаемость ( $p = 0,03$ ) (рис. 5, б).

Дополнительно была исследована смешанная группа пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с МДС и ОМЛ. В этой группе были как пациенты, получавшие химиотерапию до начала наблюдения, так и те, кто не получал химиотерапию. 17 мужчин и 11 женщин в возрасте от 29 до 70 лет (медиана возраста 54 года, 25-й перцентиль – 47,25, 75-й перцентиль – 59) имели повреждающие мутации в гене TP53. 19 женщин и 8 мужчин в возрасте от 25 до 79 лет (медиана 55 лет, 25-й перцентиль – 50, 75-й перцентиль – 63) имели нейтральные варианты. У 78 женщин и 71 мужчин в возрасте от 18 до 75 лет



Пациенты с нейтральными вариантами							
Осталось	20	14	13	9	8	8	0
Цензурировано	3	8	9	11	12	12	18
Событий	0	1	1	3	3	3	5
Пациенты с патогенными мутациями							
Осталось	158	60	33	22	17	14	0
Цензурировано	4	73	81	87	91	92	100
Событий	0	29	48	53	54	56	62
Пациенты без мутации в TP53							
Осталось	1966	1082	742	567	417	305	0
Цензурировано	53	737	922	1016	1115	1197	1395
Событий	0	200	355	436	487	517	624

Рис. 4. Кривые пятилетней безлейкозной выживаемости групп пациентов IWG с мутациями TP53 и без них, отображены кривые выживаемости и 95 %-е доверительные интервалы

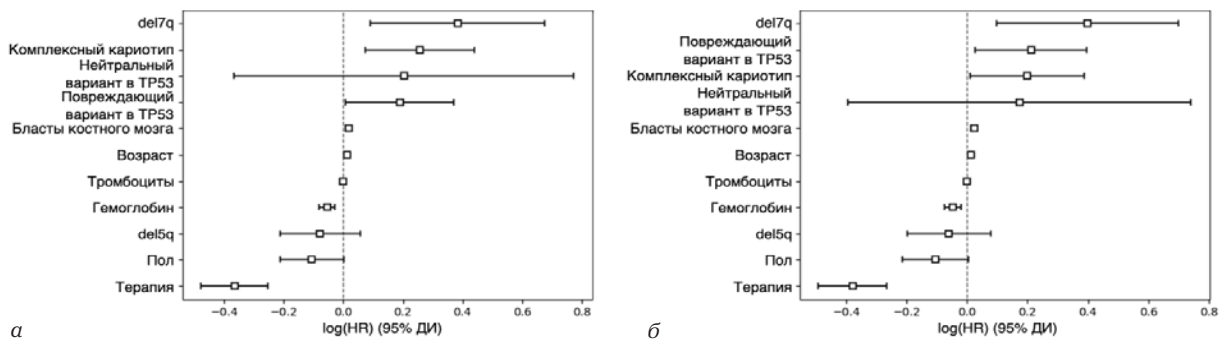


Рис. 5. График мультипараметрической модели Кокса: HR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

(медиана 50 лет, 25-й перцентиль – 40, 75-й перцентиль – 60) не были обнаружены изменения в гене TP53.

Не были обнаружены значимые различия в возрасте пациентов разных групп ( $p_{adj} > 0,050$ ).

Проанализированы пятилетние общая и беспрогрессивная выживаемость. Не обнаружено различий между группами в общей пятилетней выживаемости.

Были найдены значимые различия в беспрогрессивной выживаемости между группами пациентов с нейтральными и повреждающими вариантами ( $p = 0,012$ ,  $p_{adj} = 0,036$ ).

Распределение трех групп пациентов по диагнозам отражено в табл. 4.

Не было обнаружено статистически значимых различий между разными группами пациентов по распределению пациентов с разными диагнозами ( $p > 0,050$ ,  $p_{adj} > 0,050$ ).

Вданном исследовании был проведен анализ исходов, ассоциированных с наличием у пациентов нейтральных и повреждающих вариантов в гене TP53, определенных с помощью ранее разработанного алгоритма. Было обнаружено, что существует набор функционально нейтральных вариантов в этом гене, которые не ассоциированы с худшей выживаемостью, что не характерно для других мутаций в этом гене.

В общем случае считается, что любые патогенные мутации в некотором гене одинаково повреждают функцию белкового продукта, вследствие чего подразумевается, что для определения тактики ведения больного совсем необязательно оценивать функциональную значимость каждой отдельной мутации, обнаруживаемой у пациентов. Однако практика показывает иное: существуют известные повреждающие варианты, которые приводят к различным проявлениям, такие как мутации первого и

Таблица 4

**Диагнозы пациентов ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, входящих в различные группы, определенные в результате работы алгоритма**

Диагнозы	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
ОМЛ	44 (31 %)	11 (41 %)	12 (43 %)
МДС-Н	41 (43 %)	8 (50 %)	3 (19 %)
МДС-ИБ	36 (38 %)	2 (13 %)	8 (50 %)
МДС-МЛД	12 (13 %)	5 (31 %)	4 (25 %)
МДС-5q	3 (3 %)	–	–
Иной МДС	4 (4 %)	1 (6 %)	1 (6 %)
МДС суммарно	96 (69 %)	16 (59 %)	16 (57 %)

второго типа в гене *CALR* [13]. Более того, мутации в *TP53* могут приводить к широкому спектру последствий, что не отражено в используемых в настоящее время шкалах оценки риска, таких как IPSS-M [11].

Мы исследовали клинические характеристики пациентов с функционально повреждающими (условно, патогенными) и функционально нейтральными мутациями в *TP53* и обнаружили, что между ними наблюдаются статистически значимые различия в общей и безлейкозной выживаемости. Дополнительно мы показали, что пациенты с нейтральными и повреждающими вариантами различаются по шкале оценки риска IPSS-M: большее число пациентов с высоким риском осложнений имеют повреждающие мутации в гене *TP53*. Анализ пропорциональных рисков продемонстрировал наличие связи между выживаемостью и наличием повреждающей мутации в *TP53*, в то время как такая связь не была обнаружена для нейтральных вариантов в этом гене.

Наконец, мы обнаружили статистически значимые различия в беспрогрессивной выживаемости между пациентами с нейтральными и повреждающими вариантами в смешанной группе пациентов с ОМЛ и МДС. Однако в этой когорте не было обнаружено значимых различий в общей выживаемости, что может объясняться наличием в ней пациентов, получавших лечение, «сглаживающее» влияние функциональной недостаточности гена *TP53* с повреждающими мутациями на течение заболевания.

Главное ограничение этого исследования состоит в относительно малом размере выборок сравниваемых групп, особенно это касается подгрупп пациентов с нейтральными вариантами в *TP53*. Несмотря на то, что исходный размер выборки был достаточен, число пациентов с подтвержденными вариантами в *TP53* оказалось в сравнении очень небольшим. Вследствие этого мы не смогли отразить в многофакторной регрессионной модели Кокса все потенциальные предикторы, включая различные хромосомные aberrации и точечные мутации в других генах вследствие ограничений в статистической мощности исследования.

Мы ожидаем, что прогресс в методах молекулярной диагностики поспособствует созданию более крупных, подробно аннотированных датасетов, что, в свою очередь, позволит отойти от традиционного разделения на «патогенные» мутации и «доброкачественные» полиморфизмы и осуществлять уточненную классификацию генетических вариантов на специфические подгруппы с определенными, характерными для них клиническими характеристиками, включая риски развития тех или иных осложнений.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

**Ресурсное обеспечение**

Исследование выполнено на базе НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Greenberg P., Cox C., LeBeau M. M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 2079–2088. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>.
- Alessandrino E. P., Della Porta M. G., Bacigalupo A. et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (Gitmo) // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 895–902. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143735>.
- Greenberg P. L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 12. – P. 2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
- Daver N. G., Maiti A., Kadia T. M. et al. TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: biology, current therapy, and future directions // *Cancer Dis-*

cov. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 2516–2529. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0332>.

5. *Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Бархатов И. М. и др.* Прогностическое значение результатов секвенирования нового поколения у пациентов с миелодиспластическим синдромом. Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 170–175. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-2-170-175>.

6. *Olivier M., Hollstein M., Hainaut P.* TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>.

7. *Petitjean A., Achatz M. I. W., Borresen-Dale A. L. et al.* TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes // Oncogene. – 2007. – Vol. 26, № 15. – P. 2157–2165. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210302>.

8. *Буг Д. С., Наркевич А. Н., Тишков А. В., Петухова Н. В.* Алгоритм оценки патогенности мутаций при опухолях на основе ретроспективного исследования патогенных и нейтральных генетических вариантов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 1. – С. 226–234. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234>.

9. *Ghosh R., Oak N., Plon S. E.* Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines // Genome Biol. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 225. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1353-5>.

10. *Gunning A. C., Fryer V., Fasham J. et al.* Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets // J Med Genet. – 2021. – Vol. 58, № 8. – P. 547–555. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107003>.

11. *Bernard E., Tuechler H., Greenberg P. L. et al.* Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // NEJM Evidence. – 2022. – Vol. 1, № 7. – P. EVIDoA2200008. <https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200008>.

12. *Li M. M., Datto M., Duncavage E. J. et al.* Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer // J Mol Diagn. – 2017. – Vol. 89, № 8. – P. E121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>.

13. *Tefferi A., Wassie E. A., Guglielmelli P. et al.* Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients // Am J Hematol. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 4–23. <https://doi.org/10.1002/ajh.23743>.

14. *Kennedy M. C., Lowe S. W.* Mutant p53: it's not all one and the same // Cell Death Differ. – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 983–987. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00989-y>.

#### Информация об авторах

**Буг Дмитрий Сергеевич**, младший научный сотрудник НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5849-1311; **Жоголев Дмитрий Константинович**, врач-гематолог НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-0340; **Цвирко Ксения Сергеевна**, врач-гематолог поликлинического отделения с стационаром дневного пребывания для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Цветков Николай Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения со стационаром дневного пребывания для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8401-0817; **Бархатов Ильдар Мунерович**, кандидат медицинских наук, зав. ЛТиМГ НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Наркевич Артем Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1489-5058; **Тишков Артем Валерьевич**, кандидат физико-математических наук, доцент, зав. кафедрой физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4282-8717; **Морозова Елена Владиславовна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9605-485X; **Петухова Наталья Витальевна**, кандидат биологических наук, руководитель НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6397-824X; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, директор института НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.