

# Прогнозирование общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом в динамике заболевания

© Марковцева М. В.<sup>1</sup>, Згуральская Е. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Технический Университет», Ульяновск, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Высокая распространённость хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов европейской популяции в пожилом и старческом возрасте диктует необходимость поиска общедоступного решения вопроса прогноза в этой когорте пациентов. Ранее была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент постановки диагноза. **Цель исследования:** оценить связь СКФ с выживаемостью пациентов ХЛЛ в динамике заболевания. **Материалы и методы:** исследовано 207 пациентов (98 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет с ХЛЛ А-С по Binet и известной общей выживаемостью. Ежегодно с 1 по 5 год течения заболевания учитывали максимальное значение СКФ пациента по формуле СКД-EPI. Данные обрабатывались методом интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации. **Результаты.** При значении СКФ более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение первого года заболевания, более 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение второго года заболевания, более 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение третьего года заболевания, более 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение четвёртого и пятого годов заболевания пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet. В статье приведены показательные клинические примеры. **Заключение.** Получено, что значение СКФ у пациентов ХЛЛ планомерно снижается с течением заболевания, однако значение этого параметра в динамике заболевания можно рассматривать в качестве значимого фактора прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ. По результатам оформлена заявка на изобретение № 2023108368.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз; общая выживаемость; скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Марковцева М. В., Згуральская Е. Н. Прогнозирование общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом в динамике заболевания. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):66–71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-66-71>

**Поступила:** 29 июля 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Predicting the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease

© Maria V. Markovtseva<sup>1</sup>, Ekaterina N. Zguralskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>2</sup> — Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Abstract. Relevance.** The high prevalence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in elderly and senile patients of the European population dictates the need to find a publicly available solution to the problem of prognosis in this cohort of patients. Previously, a relationship was established between the survival of patients with CLL and the value of the glomerular filtration rate (GFR) at the time of diagnosis. **The purpose of the study:** to assess the relationship of GFR with the survival of CLL patients in the course of the disease. **Materials and methods:** 207 patients (98 men and 109 women) aged 45 to 80 years with CLL A-C according to Binet and known overall survival were studied. Annually from the 1st to the 5th year of the course of the disease, the maximum value of the patient's GFR was taken into account according to the CKD-EPI formula. The data was processed by data mining using a logical classification algorithm. **Results.** With a GFR value of more than 76 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the first year of the disease, more than 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the second year of the disease, more than 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the third year of the disease, more than 68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the fourth and fifth years of the disease, the patient will overcome the calculated parameters of the median survival for the corresponding stage of CLL according to Binet. Otherwise, the overall survival of the patient will be less than the calculated median survival according to Binet. This article provides illustrative clinical examples. **Conclusion.** It was found that the value of GFR in CLL patients gradually decreases with the course of the disease, however, the value of this parameter in the dynamics of the disease can be considered as a significant factor in predicting the survival of patients with CLL. Based on the results, an application for an invention No. 2023108368 was filed.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia; overall survival; glomerular filtration rate

**For citation:** Markovtseva MV, Zguralskaya EN. Predicting the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):66–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-66-71>

**Received:** July 04, 2023. **Accepted:** August 10, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Высокая распространённость хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов европейской популяции в пожилом (60–75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте представляет на сегодняшний день актуальную проблему [1, 2]. Остро стоит и вопрос прогнозирования общей выживаемости (ОВ) в когорте этих пациентов, поскольку применяемые в современной клинической практике системы стадирования ХЛЛ *Rai KR и соавт.* (1975) [3] и *Binet JL и соавт.* (1981) [4] позволяют рассчитать лишь медиану выживаемости пациента. Предложенные в последнее время способы прогнозирования ХЛЛ несомненно совершили прорыв в своей области, однако все они требуют сложных генетических исследований, которые не всегда являются доступными: мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV), мутация TP53, делеция 13q14 и др. [5–11]. Подобная ситуация диктует необходимость продолжения поиска общедоступного решения вопроса прогноза у пациентов с ХЛЛ.

Ранее нами была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [12, 13]: было получено, что при значении этого показателя более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент постановки диагноза можно говорить о том, что пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. Однако в динамике заболевания прогноз остаётся открытым.

**Цель исследования / The purpose of the study:** оценить связь СКФ с выживаемостью пациентов ХЛЛ в динамике заболевания.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Исследовано 207 пациентов (98 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет с ХЛЛ А–С по Binet и известной ОВ. Пациенты наблюдались в гематологическом отделении ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» в период с 01.2010 по 06.2022 года. Ежегодно с 1 по 5 год течения заболевания учитывали максимальное значение СКФ пациента по формуле СКД-EPI [14]. Из исследования

исключались пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и иными паранеопластическими процессами.

Для исследования применялся метод интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации. Объекты выборки были разделены на два непересекающихся класса: K1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой медианы ОВ 85 — пациентов) и K2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой медианы ОВ — 122 пациента). Упорядоченная последовательность значений по этому признаку разбивалась на два непересекающихся интервала  $[c_1; c_2]$ ,  $(c_2; c_3]$ , по значению критерия [15]:

$$\left( \frac{\sum_{d=1}^2 \sum_{i=1}^2 (u_i^d - 1) u_i^d}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (|K_i| - 1)} \right) \left( \frac{\sum_{d=1}^2 \sum_{i=1}^2 u_i^d \left( m - |K_i| - \sum_{j=1}^2 u_j^d + u_i^d \right)}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (m - |K_i|)} \right) \rightarrow \max_{c_1 < c_2 < c_3}, \quad (1)$$

где  $u_1^1, u_1^2 (u_2^1, u_2^2)$  — количество значений признака объектов из класса  $K_i$ ,  $i=1,2$  соответственно в интервалах  $[c_1; c_2]$  и  $(c_2; c_3]$ . Выражение в левых скобках (1) представляет внутриклассовое сходство, в правых — межклассовое различие. Множество допустимых значений критерия  $(0; 1]$ . Если в каждом интервале содержатся все значения признака объектов одного класса, то критерий равен 1.

## Результаты / Results

Наиболее значимая разделимость между классами была по показателю СКФ по СКД-EPI при значении критерия (1) равном 0,8068, поэтому в дальнейшем данный показатель изучался более подробно.

В качестве границы (порога) между классами использовалось значение:

$$G = (c_2 + b) / 2, \quad (2)$$

где  $b(b > c_2)$  — ближайшее к  $c_2$  значение признака из  $(c_2; c_3]$ . Значения границ интервалов признака при максимальном значении критерия (1) представлены в таблице 1. Число объектов уменьшается со временем, т. к. из рассмотрения автоматически исключались умершие пациенты.

Таблица 1

## Границы интервалов количественного признака

Table 1

## The boundaries of the intervals of the quantitative feature

Этап обследования	Число объектов	СКФ по CKD-EPI	
		Границы интервалов	граница
Постановка диагноза	207	[42..75 ] (75..99]	75,5
Через 12 месяцев	190	[40..74 ] (74..94]	75,0
Через 24 месяца	171	[42..72 ] (72..92]	73,5
Через 36 месяцев	143	[41..69 ] (69..92]	69,5
Через 48 месяцев	141	[41..66 ] (66..92]	67,0
Через 60 месяцев	119	[52..64 ] (64..90]	66,0

Таблица 2

## Устойчивость разбиения признака на непересекающиеся интервалы

Table 2

## Stability of splitting a feature into disjoint intervals

Этап обследования	Число объектов	СКФ по CKD-EPI (устойчивость разбиения)
Постановка диагноза	207	0,9326
Через 12 месяцев	190	0,9103
Через 24 месяца	171	0,9022
Через 36 месяцев	143	0,9217
Через 48 месяцев	141	0,9015
Через 60 месяцев	119	0,8802

## Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

## The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96	92	95	92	90	92
Медиана выживаемости по стадии Binet	Более 120 мес.					
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 120 мес.	Более 120 мес.	Более 120 мес.	Более 120 мес.	Более 120 мес.	Более 120 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	Более 136 мес.					

Как видно из таблицы 1 значение признака СКФ по CKD-EPI при прогнозировании общей выживаемости больных ХЛЛ монотонно снижается с течением времени от 75,5 до 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Для обоснования выбора порога между классами вычислялась устойчивость разбиения признака на непересекающиеся интервалы [16].

Как видно из таблицы 2, значение устойчивости разбиения признака на непересекающиеся интервалы монотонно убывает.

Таким образом, полученные результаты показывают, что при значении СКФ по формуле CKD-EPI более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение первого года заболевания, более 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение второго года заболевания, более 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение третьего года заболевания, более 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение четвёртого и пятого годов заболевания позволяет говорить о том, что пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet.

## Для иллюстрации приводим клинические примеры

*Клинический пример 1.* Больной Т. В возрасте 55 лет при текущем медицинском осмотре в марте 2012 года в общем анализе крови выявлен абсолютный лимфоцитоз, направлен на консультацию к гематологу. Жалоб активно не предъявлял. При обследовании общее состояние удовлетворительное. Размеры периферических лимфатических узлов, печени и селезёнки в норме. В общем анализе крови: эритроциты —  $4,81 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 148 г/л, лейкоциты —  $21,1 \times 10^9/л$ , лимфоциты — 63% (абсолютное количество —  $13,3 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $211 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 48%. На основании клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз хронического лимфолейкоза, стадия А по Binet.

**Клинический пример 2.** Больная К. В возрасте 68 лет в мае 2015 г. установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. На момент постановки диагноза отмечались жалобы на слабость и повышенную утомляемость, периодически беспричинный субфебрилитет, увеличение поднижнечелюстных, подмышечных лимфатических узлов. При объективном осмотре указанные группы лимфатических узлов увеличены до

2,5–3 см, мягко-эластической консистенции, зафиксирована гепатоспленомегалия (печень + 2 см, селезёнка + 5 см). В общем анализе крови: эритроциты —  $5,2 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 120 г/л, лейкоциты —  $34,2 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 68% (абсолютное количество —  $23,3 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $194 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 63%.

**Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость**  
The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79	75	65	64	62
Медиана выживаемости по стадии Binet	60 мес.				
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 60 мес.	Более 60 мес.	Менее 60 мес.	Менее 60 мес.	Менее 60 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	53 месяца				

**Клинический пример 3.** Больной 3. В сентябре 2015 г. в возрасте 69 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. На момент постановки диагноза больной предъявлял жалобы на слабость, повышенную утомляемость, периодические подъёмы температуры тела до субфебрильных цифр, увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние удовлетворительное. Периферические лимфа-

тические узлы, доступные пальпации, увеличены до 2 см, мягко-эластической консистенции, печень + 3 см, селезёнка + 6 см. В общем анализе крови: эритроциты —  $4,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 136 г/л, лейкоциты —  $24,8 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 73% (абсолютное количество —  $18,1 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $182 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 59%.

**Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость**  
The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77	78	75	76	72
Медиана выживаемости по стадии Binet	60 мес.				
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 60 мес.	Более 60 мес.	Более 60 мес.	Более 60 мес.	Более 60 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	71 месяц				

**Клинический пример 4.** Больной Н. В мае 2016 г. в возрасте 75 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С по Binet. На момент постановки диагноза больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, утомляемость, периодические подъёмы температуры тела до фебрильных цифр,

увеличение в объёме живота, подмышечных, надключичных, поднижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние средней степени тяжести. Периферические лимфатические узлы увеличены до 3 см, мягко-эластической консистенции, печень + 6 см, селезёнка + 16 см. В об-



щем анализе крови: эритроциты —  $2,72 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин —  $106 \text{ г/л}$ , лейкоциты —  $100,8 \times 10^9/\text{л}$ , зрелые лимфоциты — 93% (абсолютное количество —  $93,7 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоциты —  $98 \times 10^9/\text{л}$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 89%.

#### Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

#### The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2016 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	47
Медиана выживаемости по стадии Binet	24 мес.
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Менее 24 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	11 мес.

#### Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

#### The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76	76	74
Медиана выживаемости по стадии Binet	24 мес.		
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 24 мес.	Более 24 мес.	Более 24 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	34 месяца		

#### Основные выводы / Conclusion

Таким образом, результаты проведённых исследований показывают, что значение СКФ у пациентов ХЛЛ планомерно снижается с течением заболевания, однако значение этого параметра можно рассматривать в качестве значимого фактора прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ в динамике заболевания. По полученным результатам оформлена заявка на изобретение № 2023108368.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Клинический пример 5.** Больная Б. В мае 2017 г. в возрасте 70 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С по Binet. На момент постановки диагноза предъявляла жалобы на слабость, утомляемость, частые явления инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей с подъёмом температуры тела до субфебрильных цифр (более 4 раз в год), увеличение в объёме живота, подмышечных, надключичных, поднижнечелюстных, заднешейных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние средней степени тяжести. Периферические лимфатические узлы увеличены до 3–4 см, мягко-эластической консистенции, печень + 5 см, селезёнка + 12 см. В общем анализе крови: эритроциты —  $2,82 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин —  $105 \text{ г/л}$ , лейкоциты —  $92,4 \times 10^9/\text{л}$ , зрелые лимфоциты — 83% (абсолютное количество —  $76,7 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоциты —  $105 \times 10^9/\text{л}$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 74%.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской помощи.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Участие авторов.** Марковцева М. В. — концепция исследования, литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи, финальное утверждение рукописи; Згуральская Е. Н. — математическое моделирование, анализ результатов, написание текста.

**Participation of authors.** Markovtseva MV — research concept, literary search, collection and analysis of material, writing the article, final approval of a manuscript; Zguralskaya EN — mathematical modeling, analysis the results, writing the text.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Марковцева Мария Владимировна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: mmark7@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>

SPIN-код: 3940-1833

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Российская Федерация

**Згуральская Екатерина Николаевна**

e-mail: iatu@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>

к. т. н., с. н. с., Ульяновский государственный технический университет, Ульяновск, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Maria V. Markovtseva**

*Corresponding author*

e-mail: mmark7@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>

SPIN code: 3940-1833

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Ekaterina N. Zguralskaya**

e-mail: iatu@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>

PhD, Cand. Sci. Tech., senior researcher Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russian Federation

## Список литературы / References

1. World Health Organization Global Health Observatory Data Repository, Mortality and Global Health Estimates 2012. <https://apps.who.int/gho/data>.
2. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 2. — М.: Практика, 2018. — 1264 с. [Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi. Ed by VG Savchenko. In two volumes. Volume 2. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.)].
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46:219-234.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198-206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910-6. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
6. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):742-51. doi: 10.1182/blood-2005-05-2093. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16179374.
7. Haeflrich C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007 Dec;21(12):2442-51. doi: 10.1038/sj.leu.2404935.
8. Никитин Е.А., Луговская С.А., Варламова Е.Ю., и др. Факторы, предсказывающие полную ремиссию и рефрактерность к терапии у первичных больных ХЛЛ, получающих режим FCR. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(3):16. Конгресс гематологов России. Москва, 2–4 июля 2012 года. [Nikitin EA, Lugovskaya SA, Varlamova EYu, et al. Factors predicting complete remission and refractoriness to therapy in primary CLL patients receiving FCR regimen. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2012;57(3):16. Congress of Hematologists of Russia. Moscow, July 2–4, 2012. (In Russ.)].
9. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779-790. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
10. Обухова Т.Н., Кислова М.И., Никитин Е.А., и др. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):75-89. [Obukhova TN, Kislo-
11. Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Гены иммуноглобулинов и стереотипные антигенные рецепторы при хроническом лимфолейкозе и других лимфопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):70-79. [Biderman BV, Sudarikov AB. Immunoglobulin genes and stereotyped antigenic receptors in chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative diseases. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(1):70-79. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89.
12. Патент № 2725877 C1 Российская Федерация, МПК G01N33/70 Способ прогнозирования общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом мужского пола в стадии А-С: 2020106661 : заявл. 11.02. 2020: опубл. 7.7.2020 / Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. — EDN LTEUND. [Patent No. 2725877 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/70 Method for predicting the overall survival of patients with chronic male lymphocytic leukemia in stage A-C: 2020106661 : application 11.02. 2020: publ. 7.20 / Markovtseva MV, Zguralskaya EN. EDN LTEUND (In Russ.)].
13. Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Качественная Клиническая Практика*. 2022;(3):31-34. [Markovtseva M.V., Zguralskaya E.N. Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):31-34. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-31-34.
14. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
15. Згуральская Е.Н. Устойчивость разбиения данных на интервалы в задачах распознавания и поиск скрытых закономерностей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2018;20(4(3)):451-455. [Zguralskaya EN. Sustainability of dividing data in intervals in the problems of recognition and searching for hidden laws. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;20(4(3)):451-455. (In Russ.)].
16. Игнатьев Н.А. Вычисление обобщенных показателей и интеллектуальный анализ данных. *Автоматика и телемеханика*. 2011;(5):183-190. [Ignatiev N.A. Calculation of generalized indicators and data mining. *Autom. Remote Control*. 2011;72(5):1068-1074. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0005117911050146.