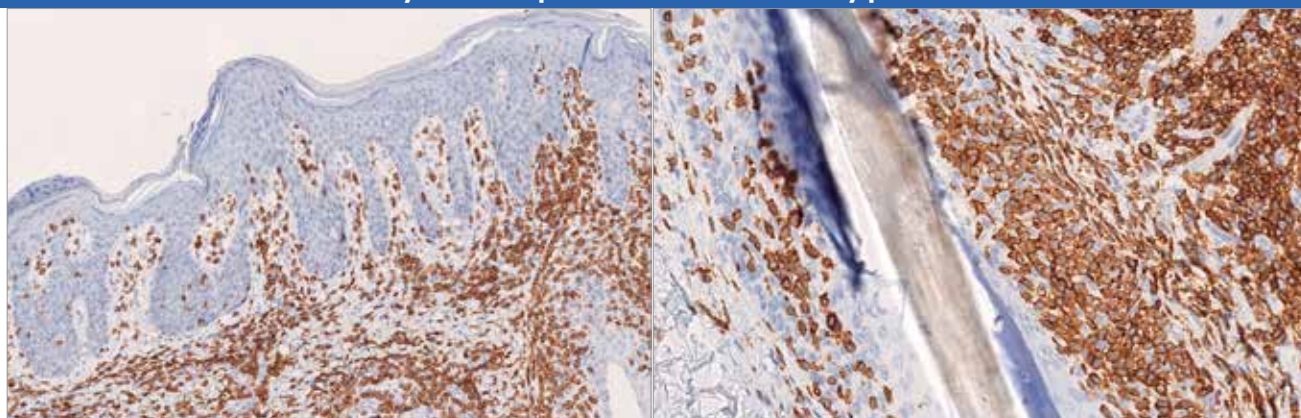


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 2 | 22 | 2023

научно-практический журнал



Грибовидный микоз: иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.
Из статьи М.Н. Корсантии и соавт., с. 113

12

Роль плериксафора в кондиционировании перед трансплантацией неманипулированного костного мозга у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

The role of plerixafor in conditioning regimens before unmanipulated bone marrow transplantation in patients with Wiscott–Aldrich syndrome

24

Молекулярно-генетические и цитофлуориметрические факторы прогноза в развитии рецидива острого миелоидного лейкоза у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Molecular genetic and cytofluorimetric prognostic factors in the development of acute myeloid leukemia relapse in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

104

Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Daratumumab in the treatment of pure red cell aplasia after pediatric allogeneic stem cell transplantation



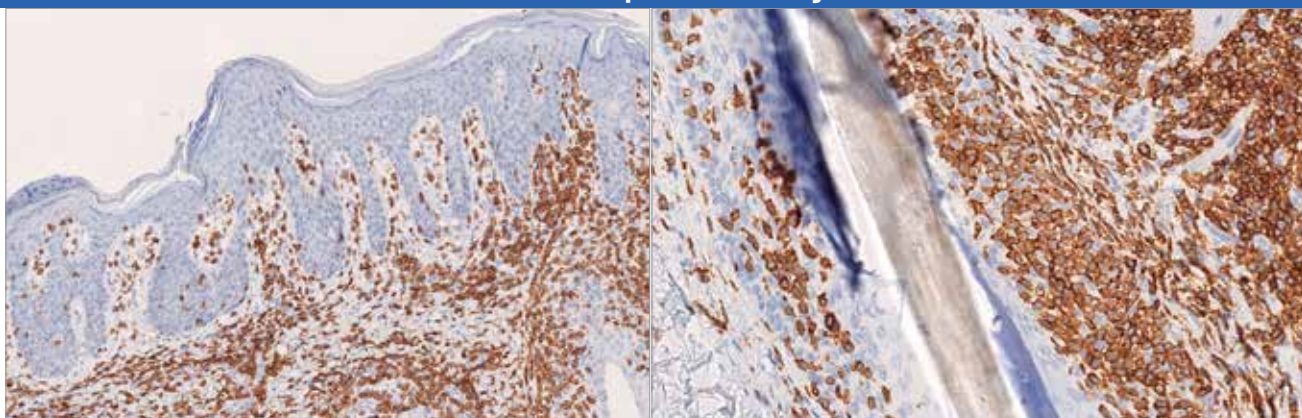
НАУКА –
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 2 | 22 | 2023

scientific and practical journal



Mycosis fungoides: immunohistochemistry of the biopsy specimen. From the article by M.N. Korsantiya et al., p. 113

12

The role of plerixafor in conditioning regimens before unmanipulated bone marrow transplantation in patients with Wiscott–Aldrich syndrome

24

Molecular genetic and cytofluorimetric prognostic factors in the development of acute myeloid leukemia relapse in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

104

Daratumumab in the treatment of pure red cell aplasia after pediatric allogeneic stem cell transplantation



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers, Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Subject area and/or specialty

An educational medium. An informational research and clinical medical journal featuring original research articles, literature reviews, lectures on relevant topics of pediatric hematology, oncology and immunopathology, and advertisements published in accordance with the Advertising Law of the Russian Federation.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/authors_en.html in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2023 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»). All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям» и федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Примерная тематика и (или) специализация

Образовательное СМИ. Информационный научно-практический медицинский журнал, публикующий оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, посвященные актуальным вопросам детской гематологии, онкологии и иммунопатологии, рекламу в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.com/authors_en.html. Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/authors_en.html

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право

© 2023 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 121357, Москва, ул. Верейская, 17, пом. 311, комната 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: 9982222@gmail.com

Founders

D. Rogachev NMRCPOI, Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Editorial office

Editor-in-Chief – G.A. Novichkova
Address: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357
Tel.: +7 (495) 287-65-70, ext. 5546
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 211-04-82

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Registration number is ПИ № ФС77-85163 on 27.04.2023. The journal was founded in 2002. It is published in Russian and English. Distribution area: the Russian Federation, foreign countries.

Publisher

LLC «Science and education». Address: 28 Podsozenskiy Lane, Bldg. 1, Moscow 101000

Printing office

LLC «PRINT-M». Address: 28 Podsozenskiy Lane, Bldg. 1, Room 18, Moscow 101000

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023
Vol. 22. No.2. Date of publication 19.05.2023
The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям».

Редакция журнала

Главный редактор – Г.А. Новичкова
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, 17, пом. 311, комната 1
Тел.: +7 (495) 287-65-70, доб. 5546
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 211-04-82

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер ПИ № ФС77-85163 от 27.04.2023. Журнал основан в 2002 году. Языки издания: русский, английский. Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны.

Издатель

ООО «Наука и образование». Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., 28, стр. 1

Типография

ООО «ПРИНТ-М». Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., 28, стр. 1, офис 18

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023.
Том 22. №2. Дата выхода 19.05.2023
Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 2 | том 22 | 2023



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН, Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен

доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович

доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Вельте К.

профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.

профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.

доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.

кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.

профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.

профессор, Чиба, Япония

Окс Г.

профессор, Сиэтл, США

Родригес-Галиндо К.

профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.

доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.

кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.

профессор, Киль, Германия

Хенце Г.

профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, DSc, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovsky O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

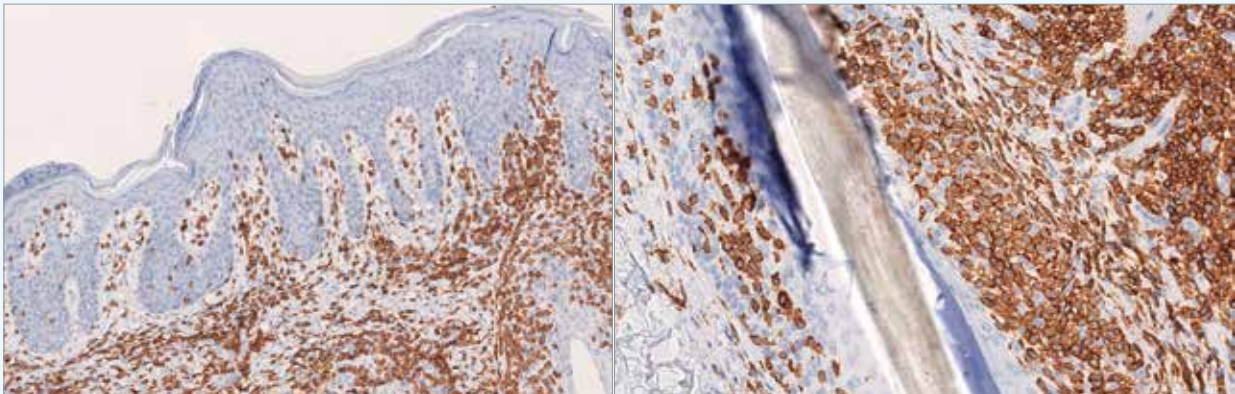
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Содержание

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2023, 22 (2)

Оформление обложки:



Грибовидный микоз: иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.
Из статьи М.Н. Корсантии и соавт., с. 113

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Роль плериксафора в кондиционировании перед трансплантацией неманипулированного костного мозга у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича** 12

Д.Н. Балашов, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова, А.К. Идармачева, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, С.Н. Козловская, М.А. Масчан

- Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами: опыт одного Центра** 16

И.О. Костарева, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, Т.З. Алиев, Ю.В. Лозован, К.А. Сергеенко, Н.А. Бурлака, Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, А.Ю. Елфимова, А.С. Слинин, М.Д. Малова, Р.Р. Фатхуллин, Н.Г. Степанян, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, С.Р. Варфоломеева

- Молекулярно-генетические и цитофлуориметрические факторы прогноза в развитии рецидива острого миелоидного лейкоза у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 24

Ж.З. Рахманова, О.В. Паина, И.М. Бархатов, А.М. Садыков, С.В. Разумова, Л.А. Цветкова, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская

- Анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров** 32

А.С. Боровкова, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Л.А. Цветкова, Т.А. Быкова, О.А. Слесарчук, И.С. Моисеев, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей

44

Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.В. Паина, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, А.А. Осипова, С.В. Рябенко, Д.В. Козлов, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Роль коррекции витамина Д при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

54

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, Д.Е. Костенко, Л.Г. Фечина

Эффективность работы дыхательной мускулатуры у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

60

Т.В. Кудинова, Ю.В. Скворцова, Д.Е. Бостанов, О.Ф. Лукина, Е.А. Тихомирова, Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, А.Ф. Карелин

Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

65

Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, Р.А. Моисеенко, М.В. Телешова, Д.М. Коновалов, В.Ю. Рощин, А.Н. Казакова, Л.В. Земцова, А.Е. Друй, М.Я. Ядгаров, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, М.Н. Сухов, Н.С. Грачев, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Масчан, А.В. Нечеснюк, А.В. Пшонкин, Е.Е. Курникова, Е.В. Скоробогатова, Л.А. Хачатрян, Д.К. Фомин, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

Опыт применения иммуноглобулина для подкожного введения Хайцентра у пациентов с первичными иммунодефицитами

92

А.Я. Аведова, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, А.Ю. Щербина

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с посттрансплантационным введением циклофосфида

98

А.А. Базаев, С.Н. Козловская, Э.Р. Султанова, Ю.В. Скворцова

Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

104

С.К. Аракелян, С.Л. Благов, С.И. Коврыгин, А.А. Семченкова, М.С. Фадеева, Д.А. Евсеев, Т.Ю. Салимова, Д.Д. Байдильдина, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, А.А. Масчан

Клинический случай грибовидного микоза у ребенка 11 лет 113

М.Н. Корсантия, Д.С. Абрамов, А.А. Ефимова, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова

Экстрamedуллярные поражения при остром миелобластном лейкозе у детей: особенности диагностики и лечения. 123

Клинические примеры и обзор литературы

Ю.В. Диникина, А.А. Масчан

Капошиформный лимфангиоматоз с феноменом Казабаха–Мерритт 142

Л.А. Хачатрян, Г.А. Новичкова, М.С. Васильева, И.С. Клецкая, А.П. Щербаков, А.А. Масчан

ШКОЛА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 152

Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Экстракорпоральный фотоферез: как, зачем и для кого? 159

И.Б. Кумукова, П.Е. Трахтман, Е.Е. Курникова

Патогенез, лечение и профилактика заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна–Барр 166

А.Г. Румянцев

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

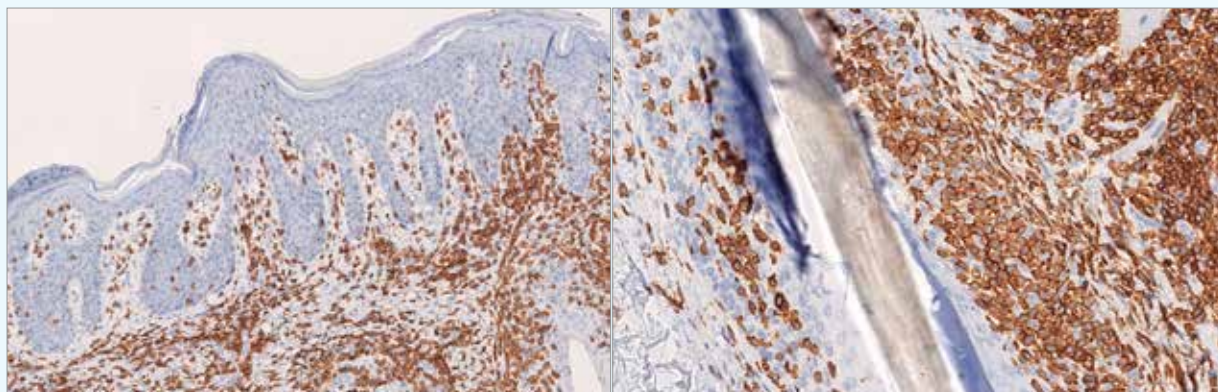
Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии 175

Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, А.М. Попов

Content

© 2023 «D. Rogachev NMRCPhOI», 2023, 22 (2)

Cover design:



Mycosis fungoides: immunohistochemistry of the biopsy specimen.
From the article by M.N. Korsantiya et al., p. 113

ORIGINAL ARTICLE

- | | |
|--|----|
| <p>The role of plerixafor in conditioning regimens before unmanipulated bone marrow transplantation in patients with Wiscott–Aldrich syndrome</p> <p>D.N. Balashov, A.L. Laberko, E.R. Sultanova, A.K. Idarmacheva, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, S.N. Kozlovskaya, M.A. Maschan</p> | 12 |
| <p>Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a single-center experience</p> <p>I.O. Kostareva, K.I. Kirgizov, E.B. Machneva, T.Z. Aliev, Yu.V. Lozovan, K.A. Sergeenko, N.A. Burlaka, T.I. Potemkina, K.V. Mitnikov, A.Yu. Yelfimova, A.S. Slinin, M.D. Malova, R.R. Fatkhullin, N.G. Stepanyan, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, S.R. Varfolomeeva</p> | 16 |
| <p>Molecular genetic and cytofluorimetric prognostic factors in the development of acute myeloid leukemia relapse in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Zh.Z. Rakhmanova, O.V. Paina, I.M. Barkhatov, A.M. Sadykov, S.V. Razumova, L.A. Tsvetkova, E.V. Babenko, T.L. Gindina, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya</p> | 24 |
| <p>An analysis of the efficacy of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide in children with acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and partially-matched unrelated donors</p> <p>A.S. Borovkova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, L.A. Tsvetkova, T.A. Bykova, O.A. Slesarchuk, I.S. Moiseev, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya</p> | 32 |
| <p>The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia</p> <p>L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.V. Paina, O.S. Epifanovskaya, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, Zh.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, A.A. Osipova, S.V. Ryabenko, D.V. Kozlov, T.L. Gindina, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya</p> | 44 |
| <p>The effects of correction of vitamin D deficiency in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, D.E. Kostenko, L.G. Fechina</p> | 54 |

The effectiveness of the respiratory muscles in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation 60

T.V. Kudinova, Yu.V. Skvortsova, D.E. Bostanov, O.F. Lukina, E.A. Tikhomirova, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, A.F. Karelin

The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 65

T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva, D.Yu. Kachanov, R.A. Moiseenko, M.V. Teleshova, D.M. Kononov, V.Yu. Roshchin, A.N. Kazakova, L.V. Zemtsova, A.E. Drui, M.Ya. Yadgarov, G.V. Tereshchenko, A.P. Shcherbakov, Yu.N. Likar, M.N. Sukhov, N.S. Grachev, D.G. Akhaladze, M.A. Maschan, A.V. Nechesnyuk, A.V. Pshonkin, E.E. Kurnikova, E.V. Skorobogatova, L.A. Khachatryan, D.K. Fomin, A.A. Maschan, A.G. Rummyantsev, G.A. Novichkova

Experience with the use of Hizentra, an immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in patients with primary immunodeficiency diseases 92

A.Ya. Avedova, Yu.A. Rodina, D.V. Yukhacheva, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, A.Yu. Shcherbina

CLINICAL OBSERVATION

Acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation from a haploidentical donor with post-transplant cyclophosphamide administration 98

A.A. Bazaev, S.N. Kozlovskaya, E.R. Sultanova, Yu.V. Skvortsova

Daratumumab in the treatment of pure red cell aplasia after pediatric allogeneic stem cell transplantation 104

S.K. Arakelyan, S.L. Blagov, S.I. Kovrygin, A.A. Semchenkova, M.S. Fadeeva, D.A. Evseev, T.Yu. Salimova, D.D. Baidildina, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, A.A. Maschan

Mycosis fungoides in an 11 year-old child: a case report 113

M.N. Korsantiya, D.S. Abramov, A.A. Efimova, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova

Extramedullary involvement in pediatric myeloid leukemia: challenges of diagnosis and treatment. Clinical cases and a literature review 123

Yu.V. Dinikina, A.A. Maschan

Kaposiform lymphangiomatosis with Kasabach–Merritt phenomenon 142

L.A. Khachatryan, G.A. Novichkova, M.S. Vasilieva, I.S. Kletskeya, A.P. Scherbakov, A.A. Maschan

SCHOOL ON TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY

Acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 152

Yu.V. Skvortsova, A.A. Maschan

LITERATURE REVIEW

Extracorporeal photopheresis: how, why and for whom? 159

I.B. Kumukova, P.E. Trakhtman, E.E. Kurnikova

Pathogenesis, treatment and prevention of diseases caused by Epstein–Barr virus 166

A.G. Rummyantsev

DIAGNOSTIC GUIDELINES

Guidelines for the flow cytometric minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia after CD19-directed immunotherapy 175

E.V. Mikhailova, O.I. Illarionova, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy, A.M. Popov

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.02.2023
Принята к печати 27.03.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

Роль плериксафора в кондиционировании перед трансплантацией неманипулированного костного мозга у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

Д.Н. Балашов, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова, А.К. Идармачева, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, С.Н. Козловская, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич,
д-р мед. наук, врач-гематолог,
заведующий отделением трансплантации
гемопозитических стволовых клеток № 2
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: bala8@yandex.ru

Наш опыт применения плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в кондиционировании с треоосульфамом для снижения риска тяжелых дисфункций трансплантата у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) ранее продемонстрировал высокую эффективность при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с применением TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции трансплантата. Учитывая опубликованные результаты крупных ретроспективных исследований, демонстрирующих высокий риск дисфункций трансплантата у пациентов с СВО при использовании неманипулированных трансплантатов, мы применяли плериксафор и Г-КСФ в кондиционировании у 6 пациентов, получивших нативные трансплантаты гемопоэтических стволовых клеток. Случаев ранней тяжелой органной токсичности отмечено не было. У всех пациентов в контрольных точках наблюдения сохранялся полный донорский химеризм в общей нуклеарной фракции и CD3 $^+$ -клеточной линии, а также хорошая гемопоэтическая функция трансплантата. В настоящее время 5 пациентов живы на сроках наблюдения от 3,7 до 74,7 (медиана 24,0) мес. Причиной одного летального исхода (через 18 мес после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) стала хроническая реакция «трансплантат против хозяина» с тяжелым поражением легких. Несмотря на небольшой опыт, мы предполагаем потенциальную эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ во время кондиционирования с треоосульфамом с последующим использованием неманипулированного трансплантата у пациентов с СВО. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: плериксафор, кондиционирование, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, синдром Вискотта–Олдрича, неманипулированный трансплантат

Балашов Д.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 12–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.02.2023
Accepted 27.03.2023

The role of plerixafor in conditioning regimens before unmanipulated bone marrow transplantation in patients with Wiscott–Aldrich syndrome

D.N. Balashov, A.L. Laberko, E.R. Sultanova, A.K. Idarmacheva, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, S.N. Kozlovskaya, M.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitry N. Balashov,
Dr. Med. Sci., a hematologist, Head
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Department № 2 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: bala8@yandex.ru

Our previous experience of using plerixafor and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in addition to treosulfan-based conditioning in patients with Wiscott–Aldrich syndrome (WAS) demonstrated efficacy and a decreased risk of severe graft failure after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ graft depletion. Because of the remaining risk of graft failure in WAS patients following HSCT with unmanipulated grafts reported in a number of large-scale retrospective studies, we used plerixafor and G-CSF in conditioning regimens in 6 WAS patients who received native bone marrow as a graft source. None of the patients developed severe organ toxicity in the early post-transplantation period. All of them had long-term full donor chimerism in whole blood and the CD3 $^+$ line and a good graft function. At the last follow-up, 5 patients are alive at 3.7 to 74.7 months after HSCT (median follow-up time: 24.0 months). One patient died of chronic lung graft-versus-host-disease at 18 months after the transplantation. Despite limited experience, we believe that additional hematopoietic stem cell mobilization with plerixafor and G-CSF in treosulfan-based conditioning regimens may be effective in WAS patients undergoing HSCT with an unmanipulated graft. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: plerixafor, conditioning regimen, hematopoietic stem cell transplantation, Wiscott–Aldrich syndrome, unmanipulated graft

Balashov D.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 12–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – это врожденное заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитных синдромов. Классический фенотип заболевания характеризуется тромбоцитопенией, иммунодефицитом и экземой, в большинстве случаев является аргументом для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. Пациенты с другими фенотипическими вариантами, а именно с X-сцепленной тромбоцитопенией и X-сцепленной врожденной нейтропенией, также могут рассматриваться в качестве кандидатов на ТГСК при тяжелом течении.

Одной из проблем ТГСК у пациентов с СВО является высокий риск развития тяжелых дисфункций трансплантата, таких как неприживание, отторжение или персистенция смешанного химеризма в миелоидном компартменте. Эти результаты неоднократно регистрировались в крупных клинических исследованиях. К сожалению, смешанный химеризм при СВО довольно часто является причиной тяжелой тромбоцитопении и аутоиммунных осложнений, что, безусловно, не может считаться успехом ТГСК [2]. Причина данного феномена у пациентов с СВО до конца не ясна. Основные гипотезы рассматривают химиорезистентность миелоидных клеток в начальных стадиях дифференцировки, однако вразумительного обоснования этой проблемы до сих пор нет. Безусловно, порог химиорезистентности можно преодолеть посредством эскалации интенсивности миелоаблативного компонента в кондиционировании, однако это сложно рассматривать в качестве подходящего инструмента для решения вопроса контроля тяжелых дисфункций трансплантата. К сожалению, превышение стандартных доз химиотерапевтических агентов или применение альтернативных высокотоксичных алкиляторов неминуемо влечет за собой развитие тяжелых жизнеугрожающих токсических осложнений.

Ранее нами был опубликован опыт применения плериксафора в кондиционировании перед аллогенной ТГСК у пациентов с СВО [3–5]. Плериксафор в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) был интегрирован в режим кондиционирования в составе треосульфана, флударабина, мелфалана и кроличьего антиtimoцитарного глобулина. В основе разработанного нами метода находилась способность плериксафора блокировать хемокиновый рецептор CXCR4 и нарушать обратный хоуминг с фиксацией мобилизованной гемопоэтической стволовой клетки реципиента к строме костного мозга. То есть конечной целью использования плериксафора было создание свободного пространства для более эффективного приживания донорских клеток. Клиническое исследование метода

было реализовано на платформе TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции трансплантата. В результате удалось продемонстрировать бессобытийную выживаемость 93,8%, а единственным событием в группе стала смерть пациента от фульминантного сепсиса, вызванного *Stenotrophomonas maltophilia*. При этом полный донорский химеризм был достигнут и персистировал у всех пациентов [5].

Проведенный в декабре 2022 г. дополнительный анализ данных с учетом увеличения пула трансплантированных пациентов с СВО также подтвердил высокую эффективность метода. Дисфункции трансплантата были зарегистрированы у 2 (4,1%) из 48 пациентов (неопубликованные данные, постерный доклад (P556) на конференции EBMT-2023), что, безусловно, подтверждает значительную эффективность метода в сравнении с опубликованными ранее данными крупных исследований [2, 6, 7].

Необходимо отметить, что ассоциация между риском смешанного химеризма с тяжелыми дисфункциями трансплантата и методами процессинга трансплантата при ТГСК у пациентов с СВО в настоящее время не доказана. В частности, в наиболее крупном ретроспективном исследовании, опубликованном D. Morrato и соавт. [2], были проанализированы ТГСК с применением нативного недеплецированного трансплантата у 194 пациентов с СВО, частота смешанного химеризма у которых составила 27,9%, причем преимущественно в миелоидном компартменте (16,5%).

Также следует отметить, что целями любой ТГСК являются не только достижение и функционирование трансплантата для контроля заболевания, но и обеспечение безопасного профиля технологии, т. е. редукция риска тяжелых посттрансплантационных осложнений и обеспечение хорошего качества жизни после проведенного лечения. Это является одним из аргументов для широкого внедрения препаратов с редуцированной токсичностью, в частности замена бусульфана на треосульфан в миелоаблативных режимах кондиционирования. В недавнем ретроспективном исследовании M.H. Albert и соавт. [6] также опубликованы данные о высоком риске смешанного химеризма у пациентов с СВО после применения треосульфана (14,3%).

Учитывая вышеизложенное, разработанный метод ТГСК для пациентов с СВО, сочетающий применение треосульфана для редукции токсических осложнений и комбинации плериксафора и Г-КСФ, необходимых для обеспечения более эффективного приживания трансплантата, на наш взгляд, может быть применим не только при ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией, но и при использовании нативного недеплецированного трансплантата.

К настоящему времени в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева имеется лишь небольшой опыт

ТГСК при СВО с применением Г-КСФ и плериксафора в кондиционировании на основе треосульфана, но без клеточного процессинга. С 2016 по 2022 г. метод был использован у 6 пациентов в возрасте 0,6–3,8 (медиана 1,9) года. В 5 случаях проводилась первая ТГСК, в 1 – повторная после отторжения первого трансплантата. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток пациенты получили костный мозг от неродственного ($n = 2$) или родственного ($n = 4$) HLA-совместимых доноров.

При подготовке к ТГСК пациентам проводилось кондиционирование с треосульфатом ($36\text{--}42\text{ г/м}^2$) и флударабином (150 мг/м^2). В качестве дополнительного алкилирующего агента у 2 пациентов использовался мелфалан (140 мг/м^2), у 3 – тиотепа (10 мг/кг), у 1 – циклофосфамид (120 мг/кг). У 3 пациентов применялся тимоглобулин (5 мг/кг) для серотерапии. Кроме того, в режим кондиционирования были добавлены Г-КСФ (10 мкг/кг с –8-го по –4-й день) и плериксафор (240 мкг/кг/сут с –6-го по –4-й день).

Для профилактики РТПХ использовались блокаторы кальциневрина ($n = 6$), микофенолата мофетил ($n = 2$), абатацепт ($n = 3$). У 2 пациентов в качестве дополнительной опции применялся циклофосфамид в дозе 25 мг/кг на +3-й и +4-й дни (суммарно 50 мг/кг).

У всех пациентов достигнуто приживление трансплантата: приживление нейтрофилов – на +6-й – +28-й дни (медиана +21-й день), тромбоцитов – на +13-й – +31-й дни (медиана +25-й день).

Ранняя токсичность кондиционирования была ограничена проявлениями мукозита с необходимостью назначения наркотических анальгетиков у 1 пациента, а также умеренными проявлениями токсикодермии в 3 случаях.

Клинически значимая острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) зарегистрирована у 2 пациентов (II и III степени), в 1 случае трансформировавшаяся в тяжелую экстенсивную хроническую РТПХ (с поражением кожи, слизистых и легких) и ставшая причиной летального исхода через 18 мес после трансплантации.

Исследование общего и линейного химеризма проводилось в контрольных точках на +30, +60, +100, +180, +365-й дни у 4 пациентов и на +30, +60, +100-й дни у 2 пациентов (ранние сроки после ТГСК, сроки наблюдения к моменту написания статьи составили соответственно 112 и 122 дня после ТГСК). Во всех

случаях достигнут и сохранялся полный донорский химеризм, как в общей нуклеарной фракции, так и в CD3⁺-клеточной линии.

В настоящее время 5 пациентов живы на сроках наблюдения от 3,7 до 74,7 (медиана 24,0) мес после ТГСК в хорошем клиническом статусе с признаками хорошей гемопоэтической функции трансплантата.

Использование во время подготовки к ТГСК дополнительных нецитотоксических агентов в целях решения проблемы тяжелых дисфункций трансплантата без увеличения рисков тяжелых токсических осложнений потенциально определяет эффективность и безопасность технологии ТГСК. Именно поэтому использование плериксафора и Г-КСФ на базе кондиционирования с треосульфатом вызывает определенный интерес. Эффективность метода была ранее продемонстрирована в процессе клинического исследования, проведенного в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, при ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19⁺-деплецией трансплантата у пациентов с СВО [5].

Опираясь на ранее опубликованные данные о рисках смешанного химеризма и тяжелых дисфункциях трансплантата при СВО [2, 6, 7], мы транслировали разработанную технологию на пациентов, которым проводится ТГСК без клеточного процессинга трансплантата. Несмотря на то, что наш опыт на сегодняшний день ограничен 6 пациентами, было принято решение о целесообразности публикации полученных результатов с целью обратить внимание специалистов на возможность и потенциальную эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток во время кондиционирования с треосульфатом с последующим использованием неманипулированного трансплантата у пациентов с СВО.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

Idarmacheva A.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-1264>

Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Albert M.H., Notarangelo L.D., Ochs H.D. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott–Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (1): 42–8.
2. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazzolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118: 1675–84.
3. Балашов Д.Н., Гутовская Е.И., Козловская С.Н., Радыгина С.А., Лаберко А.Л., Масчан А.А. Применение плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 55–8.
4. Козловская С.Н., Абрамов Д.С., Шипицына И.П., Балашов Д.Н. Лейкоцитокластический васкулит у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича после терапии плериксафором и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17 (1): 103.
5. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. A Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCR $\alpha\beta$ ⁺ and CD19⁺ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40.
6. Albert M.H., Slatter M.A., Gennery A.R., Güngör T., Bakunina K., Markovitch B., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: an EBMT inborn errors working party analysis. *Blood* 2022; 139 (13): 2066–79.
7. Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (1 Suppl): 84–90.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.10.2022
Принята к печати 06.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Результаты трансплантации гемопозитических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами: опыт одного Центра

И.О. Костарева¹, К.И. Киргизов¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.З. Алиев¹, Ю.В. Лозован¹,
К.А. Сергеев¹, Н.А. Бурлака¹, Т.И. Потемкина¹, К.В. Митраков¹, А.Ю. Елфимова¹,
А.С. Силин³, М.Д. Малова¹, Р.Р. Фатхуллин¹, Н.Г. Степанян¹, Н.А. Батманова¹,
Т.Т. Валиев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Костарева Ирина Олеговна,
врач-детский онколог отделения детской
трансплантации костного мозга
НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Адрес: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 23
E-mail: kostareva_92@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время является эффективным методом лечения, рецидивирующего/рефрактерного (Р/Р) острого лейкоза (ОЛ) и ОЛ высокого риска. В статье представлен собственный опыт проведения алло-ТГСК у детей с Р/Р ОЛ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование был включен 51 пациент с Р/Р ОЛ: 32 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 17 – с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 2 – с бифенотипическим лейкозом (БЛ). Всем пациентам была выполнена алло-ТГСК в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. Медиана возраста составила 8,7 года (5 месяцев – 17 лет). На момент выполнения трансплантации во 2-й ремиссии и более находились 26 пациентов, остальные – в 1-й клинико-гематологической ремиссии (ОМЛ высокого риска и рефрактерный ОЛЛ). От гаплоидентичного донора алло-ТГСК была выполнена 21 (41,2%) пациенту, от HLA-совместимого родственного донора – 19 (37,2%), от HLA-совместимого неродственного донора – 11 (21,6%). Предтрансплантационное кондиционирование при ОЛЛ у 27 пациентов включало режимы на основе тотального облучения тела в дозе 12 Гр, у 4 – на основе бусульфана и у 1 больного применялся треоосульфат. При ОМЛ и БЛ использовались режимы кондиционирования на основе треоосульфата/тиотепы ($n = 10$), треоосульфата/мелфалана ($n = 8$) или бусульфана/мелфалана ($n = 1$). В качестве источника гемопозитических стволовых клеток у 14 пациентов использовался костный мозг, у 37 – периферические стволовые клетки крови. При гаплоидентичных алло-ТГСК в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у 15 пациентов выполнялась TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплекция с последующим дополнительным назначением на –1-й день абатацепта/тоцилизумаба/ритуксимаба, 6 больным вводился посттрансплантационный циклофосфамид. При трансплантациях от HLA-совместимых родственных и неродственных доноров пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию с абатацептом и ритуксимабом на –1-й день, а в качестве базовой иммуносупрессивной терапии применялись ингибиторы кальциневрина. У всех пациентов было зафиксировано приживление трансплантата с медианой на 13-е (9–24-е) сутки после алло-ТГСК. У 8 (15,7%) пациентов на разных сроках после алло-ТГСК констатирован рецидив ОЛ, из них живы 5. При медиане наблюдения 9 (5–25) мес получены следующие показатели выживаемости пациентов с ОЛ: общая выживаемость составила 76,4%, безрецидивная выживаемость – 68,8%. Развитие острой РТПХ отмечено у 72,5% детей, РТПХ III–IV степени – у 5,3%, хронической РТПХ – у 13,7%. Развитие инфекционных осложнений раннего посттрансплантационного периода отмечено у большинства больных: фебрильная нейтропения – у 96,0%, реактивация вiremии – у 47,3%, орофарингеальный мукозит – у 78,4%, острый цистит – у 12,3%. Общая летальность составила 17,6%. Поздняя летальность была ассоциирована с рецидивом ОЛ.

Ключевые слова: дети, противорецидивная терапия, трансплантация гемопозитических стволовых клеток, острые лейкозы, реакция «трансплантат против хозяина»

Костарева И.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 16–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a single-center experience

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.10.2022

Accepted 06.04.2023

I.O. Kostareva¹, K.I. Kirgizov¹, E.B. Machneva^{1,2}, T.Z. Aliev¹, Yu.V. Lozovan¹, K.A. Sergeenko¹, N.A. Burlaka¹, T.I. Potemkina¹, K.V. Mitrakov¹, A.Yu. Yelfimova¹, A.S. Slinin³, M.D. Malova¹, R.R. Fatkhullin¹, N.G. Stepanyan¹, N.A. Batmanova¹, T.T. Valiev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment option for relapsed/refractory (R/R) acute leukemia (AL) and high-risk AL. In this article, we present our own experience of allo-HSCT in children with R/R AL. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Fifty-one patients with R/R AL were included in the study: 32 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), 17 patients had acute myeloid leukemia (AML) and 2 patients had biphenotypic leukemia (BL). All patients underwent allo-HSCT from January 2021 to October 2022. The median age was 8.7 years (5 months – 17 years). At the time of allo-HSCT, 26 patients were in the second (and further) remission, the rest were in the first clinical and hematologic remission (high-risk AML and refractory ALL). Twenty-one (41.2%) patients received allo-HSCT from a haploidentical donor, 19 (37.2%) patients underwent allo-HSCT from an HLA-matched related donor and 11 (21.6%) patients – from an HLA-matched unrelated donor. Pre-transplant conditioning in ALL: 27 patients received regimens based on total body irradiation at a dose of 12 Gy, 4 patients received busulfan-based conditioning regimens, and in 1 patient we used treosulfan. In AML and BL, we used conditioning regimens based on treosulfan/thiotepa ($n = 10$), treosulfan/melphalan ($n = 8$) or busulfan/melphalan ($n = 1$). Bone marrow (in 14 patients) and peripheral blood stem cells (in 37 patients) were used as a source of hematopoietic stem cells. In haploidentical allo-HSCTs in order to prevent graft-versus-host disease (GVHD) we performed TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion followed by additional administration of abatacept/tocilizumab/rituximab on day –1 in 15 patients, 6 patients received post-transplant cyclophosphamide. In transplantations from HLA-matched related and unrelated donors, patients received combined immunosuppressive therapy with abatacept and rituximab on day –1, and calcineurin inhibitors were used as basic immunosuppressive therapy. All patients engrafted with a median time to engraftment of 13 (range, 9 to 24) days after allo-HSCT. Eight (15.7%) patients developed a relapse of AL at different times after HSCT (five of them are alive). At the median follow-up of 9 (5–25) months, the overall and disease-free survival rates were 76.4% and 68.8%, respectively, for patients with AL. Acute GVHD was observed in 72.5% of children, grade 3–4 GVHD was observed in 5.3% of patients, and 13.7% of children developed chronic GVHD. Most patients developed infectious complications in the early post-transplant period: febrile neutropenia (96.0%), reactivation of viremia (47.3%), oropharyngeal mucositis (78.4%), acute cystitis (12.3%). The overall mortality rate was 17.6%. Late mortality was associated with a relapse of AL.

Key words: children, anti-relapse therapy, hematopoietic stem cell transplantation, acute leukemias, graft-versus-host disease

Kostareva I.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 16–23.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Correspondence:

Irina O. Kostareva,
a pediatric oncologist at the Department
of Pediatric Bone Marrow Transplantation
of the Research Institute of Pediatric Oncology
and Hematology of N.N. Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478, Russia
E-mail: kostareva_92@mail.ru

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет собой эффективный, а порой и единственный радикальный метод лечения детей с рецидивирующими/рефрактерными (Р/Р) острыми лейкозами (ОЛ). При этом одним из решающих факторов успеха применения данного высокотехнологичного метода лечения является четкое и обоснованное определение показаний к нему путем своевременной стратификации пациентов в группы риска по основному заболеванию.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у детей. По последним данным, на его долю приходится около 25% всех видов рака и 75–80% всех лейкозов у детей [1], а результаты лечения детей с ОЛЛ во всем мире за период с 2000 по 2017 г. показывают общую выживаемость (ОВ) от 50 до 90% [2]. В зависимости от определенных факторов риска, таких как возраст при постановке диагноза, инициальный лейкоцитоз, линейная принадлежность бластных клеток и цитогенетические аномалии, примерно у 15% пациентов развивается рецидив заболевания [3, 4]. В настоящее время задача исследователей по всему миру состоит в том, чтобы разработать стратегии лечения Р/Р ОЛЛ,

основанные на большей эффективности и меньшей токсичности. Реиндукция при рецидиве ОЛЛ обычно включает традиционные препараты, аналогичные тем, которые использовались при первоначальном лечении, а ТГСК часто применяется в качестве консолидирующей терапии [4]. Ранний ответ на основании анализа минимальной остаточной болезни (МОБ) является прогностически благоприятным фактором для пациентов как с ранним, так и с поздним рецидивом [4–6]. В качестве вариантов терапии Р/Р ОЛЛ в настоящее время применяются новые технологии, включающие таргентную и иммунотерапию. Так, применение препаратов блинатумаб и инотузумаб озогамицин широко используется в международной и российской практике как «бридж»-терапия перед аллогенной ТГСК. Блинатумаб был первым моноклональным иммунотерапевтическим препаратом, одобренным для терапии Р/Р ОЛЛ. В ходе открытого исследования фазы I/II (MT103-205) для определения безопасности и эффективности применения блинатумаба у детей в возрасте 2–17 лет 39% пациентов, получавших рекомендуемую дозу (5–15 мкг/м²/сут), достигли клинико-гематологической ремиссии, среди них в 52% случаев наблюдался отрицательный уровень МОБ [7]. Инотузумаб озогамицин также используется в детской практике в целях

преодоления резистентности к химиотерапии и достижения полной ремиссии при Р/Р ОЛЛ. Этот препарат представляет собой конъюгат антитело–лекарственное средство, состоящий из моноклонального CD22-направленного антитела, связанного с калихеамицином – мощным цитотоксическим противоопухолевым антибиотиком, который вызывает апоптоз клеток, индуцируя повреждение ДНК [8–10]. В ходе I фазы исследования эффективности и безопасности инотузумаба озогамидина у детей, проведенного в 2021 г. группой ученых из европейских клиник (ITCC-059), продемонстрирована хорошая переносимость и антилейкемическая активность с высокими уровнями МОБ-негативного ответа у детей с Р/Р ОЛЛ [8, 10]. Доза, применяемая в рамках этого исследования при монотерапии инотузумабом озогамидином, была установлена на уровне 1,8 мг/м² в течение первого курса (как это рекомендовано для взрослых), доза для последующих курсов составляла 1,5 мг/м² на курс, максимум 6 курсов, если не планировалась аллогенная ТГСК [9, 10]. Помимо таргетных препаратов для лечения пациентов с Р/Р ОЛЛ в практику активно продолжает внедряться клеточная и иммунотерапия, а именно CAR-T-терапия (chimeric antigen receptor T-cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором) [10]. CAR-T представляют собой Т-лимфоциты, которые были генетически модифицированы для экспрессии на своей поверхности химерного рецептора в целях перепрограммирования специфичности и функции лимфоцитов таким образом, чтобы распознавать конкретный опухолевый антиген и разрушать опухолевые клетки [11]. В настоящее время в рамках CAR-T-клеточной иммунотерапии В-клеточного ОЛЛ используется анти-CD19 CAR-T-препарат тисагенле-клеисел – это CD19-направленные генетически модифицированные аутологичные Т-лимфоциты, которые генетически сконструированы с использованием лентивирусного вектора и выполняют функцию кодирования анти-CD19-химерного антигенного рецептора на поверхности бластной клетки [12, 13]. В последние годы значительные усилия были направлены на разработку и оптимизацию CAR-T-клеток в терапии Р/Р ОЛЛ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с аллогенной ТГСК. Наиболее распространенная стратегия, основанная на короткоживущих CAR-T-клетках, сочетает CAR-T-терапию и ТГСК, при этом CAR-T-клетки используются в качестве связующего звена перед трансплантацией, чтобы добиться стойкой ремиссии у пациентов, рефрактерных к химиотерапии [14–16].

Несмотря на развитие генной и иммунотерапии, аллогенная ТГСК до сих пор представляет собой «золотой стандарт» консолидации для пациентов с Р/Р ОЛЛ [16, 17]. Продолжаются поиски наиболее оптимальных режимов кондиционирования перед

аллогенной ТГСК от разных типов доноров. Схемы кондиционирования при ОЛЛ у детей обычно включают тотальное облучение тела (TOT), при невозможности проведения лучевой терапии применяются бусульфан и циклофосфамид, а также этопозид для усиления противолейкемического эффекта [18].

В ряде клиник в целях увеличения выживаемости пациентов с наиболее высоким риском рецидива ОЛЛ усиливают реиндукционную химиотерапию, чтобы максимально уменьшить остаточную лейкемическую популяцию клеток перед аллогенной ТГСК [4]. В целях снижения токсичности у пациентов с более низким риском развития рецидива выполнение аллогенной ТГСК предлагали только при констатации раннего или позднего костномозгового рецидива (в последнем случае лишь при наличии HLA-идентичного родственного донора или неблагоприятных цитогенетических особенностей, таких как t(9;22) или мутации в гене *MLL*) [4, 19].

Прогноз у детей, получающих терапию по поводу острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), за последние десятилетия улучшился, и в настоящее время ОВ в этой группе пациентов составляет примерно 70% [20, 21]. Несмотря на интенсивные режимы химиотерапии, которые нацелены на борьбу с рефрактерностью бластных клеток, частота рецидивов ОМЛ, достигающая 30%, незначительно снизилась за последние 20 лет [22, 23]. Следовательно, терапия рецидивов остается критически важной для выживания этой группы пациентов. В 2021 г. было проведено международное рандомизированное исследование протокольными группами COG и BFM в целях оценки результатов противорецидивной терапии пациентов с ОМЛ. ОВ через 5 лет составила 42 ± 4% (BFM) и 35 ± 2% (COG). Из 90 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего наблюдения, 87 получили ТГСК. ОВ у пациентов с ТГСК составила 54 ± 4% [24]. Для пациентов с Р/Р оптимальная стратегия зависит от наличия доноров, а также эффективности предшествующего лечения [23]. Новым подходом стало использование моноклонального антитела к CD33 – гемтузумаба озогамидина, показавшего свою эффективность в достижении пациентами ремиссии при Р/Р ОМЛ [24, 25]. В настоящее время есть несколько исследований по оценке эффективности чекпойнт-ингибиторов. Так, исследование фазы I/II (NCT03825367) оценивает эффективность ниволумаба в сочетании с азацитидином при лечении Р/Р ОМЛ у детей [26]. В отличие от лимфоидных новообразований, где на опухолевых клетках имеются различные поверхностные антигены, которые являются мишенями для CAR-T-клеточной терапии, для лечения пациентов с миелодными заболеваниями эта технология не нашла успешного применения [27, 28]. Аллогенная ТГСК по-прежнему

является наилучшим выбором для пациентов с Р/Р ОМЛ, хотя есть данные, что 3-летняя ОВ у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, составляет всего 19% [29, 30]. Как правило, рецидив после трансплантации является основной причиной смертности у пациентов с Р/Р ОМЛ, а значит, профилактика последующего рецидива имеет большое значение для повышения эффективности аллогенной ТГСК у пациентов с Р/Р ОМЛ [31, 32]. Ряд клиник используют в качестве химиотерапии перед аллогенной ТГСК режим с включением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, кладрибина и цитарабина с добавлением митоксантрона или иматиниба. Также существует распространенная схема противорецидивной химиотерапии при Р/Р, включающая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, флударабин и цитарабин с добавлением идарубина. Интенсивный режим кондиционирования перед ТГСК обеспечивает максимальное снижение МОБ, предотвращает рецидивы и, как следствие, обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов [33]. Среди наиболее популярных схем кондиционирования перед аллогенной ТГСК у детей с Р/Р ОМЛ – режимы бусульфана/циклофосфамида, бусульфана/флударабина, флударабина/мелфалана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование был включен 51 пациент с установленным диагнозом ОЛ (31 мальчик и 20 девочек). Всем пациентам была выполнена аллогенная ТГСК в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. Медиана возраста составила 8,7 года (5 месяцев – 17 лет). С диагнозом ОЛП было 32 пациента, с ОМЛ – 17, с бифенотипическим лейкозом (БЛ) – 2. Двадцать шесть пациентов находились во 2-й ремиссии и более, 25 – в 1-й клинико-гематологической ремиссии (пациенты с ОМЛ высокого риска и рефрактерным ОЛП). Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 5 пациентов, *t(12:21)* – у 3, у части больных были обнаружены другие генетические поломки, такие как моносомии 5 и 7. У 33 пациентов при цитогенетическом исследовании не было обнаружено прогностически значимых aberrаций.

Все пациенты до аллогенной ТГСК получали химиотерапию согласно протоколам исследовательских групп: BFM – 44 (86,2%) пациента, ОМЛ-MRD – 2 (4,0%) и MB – 5 (9,8%). В связи с резистентностью к химиотерапии «бридж»-терапия перед аллогенной ТГСК была проведена 9 пациентам: 2 больным с Т-клеточным лейкозом была прове-

дена терапия препаратом неларабин, 6 пациентов получили таргетную терапию блинатумомабом, 2 человека получили инотузумаб озогамидин (1 из них получил предшествующие курсы блинатумомаба). Инотузумаб озогамидин вводился курсом за 3 введения в дозах: 1-я – 0,8 мг/м² и далее по 0,4 мг/м² за месяц до начала кондиционирования. В целях профилактики веноокклюзионной болезни печени одному пациенту вводился дефибротид в дозе 25 мг/кг/сут, у другого пациента применялась схема: урсодезоксихолевая кислота с гепарином. Ни у кого из пациентов веноокклюзионная болезнь печени не развилась. У всех детей удалось добиться МОБ-негативного статуса перед аллогенной ТГСК. Двадцать одному (41,2%) пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора, 19 (37,2%) – от совместимого родственного донора и 11 (21,6%) – от совместимого неродственного донора. Поиск неродственных доноров производился как в российском, так и международном регистре доноров костного мозга. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток у 14 пациентов использовался костный мозг, у 37 – периферические стволовые клетки крови. Клеточность трансплантата по содержанию CD34⁺ составила в среднем $8,8 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента ($1,25\text{--}18,8 \times 10^6$ /кг). При выполнении гаплоидентичной ТГСК 15 пациентам в качестве профилактики развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была проведена TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция, 6 пациентам вводился посттрансплантационный циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на +3-й и +4-й дни после ТГСК. TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция выполнялась с помощью иммуномагнитной технологии на аппарате CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec, США) с использованием антител к $\alpha\beta$ -Т-клеточному рецептору и антигену CD19. У 27 пациентов с ОЛП в предтрансплантационном кондиционировании использовались схемы на основе TOT (в суммарной дозе 12 Гр, фракционированное по 4 Гр), у 4 пациентов – на основе бусульфана, у 1 ребенка ввиду выявленных неврологических нарушений в целях снижения токсичности бусульфана был конвертирован на треосульфана. Бусульфана применялся в пероральной форме в общей дозе 16 мг/кг у 3 пациентов, у 1 больного применялась внутривенная форма с редукцией дозы до 12 введений по 1,2 мг/кг (конвертация дозы по весу) ввиду предшествующей печеночной токсичности. У пациентов с ОМЛ и БЛ применялось кондиционирование на основе треосульфана/тиотепы ($n = 10$), треосульфана/мелфалана ($n = 8$) или бусульфана/мелфалана ($n = 1$) в связи со статусом центральной нервной системы. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1
Baseline characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
1	2
Всего, <i>n</i> (%) Total number of patients, <i>n</i> (%)	51 (100)
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%):	
мужской male	31 (60,8)
женский female	20 (39,2)
Возраст: Age	
разброс age range	5 месяцев – 17 лет 5 months – 17 years
медиана median age	8,7 года 8.7 years
Диагноз, <i>n</i> (%): Diagnosis, <i>n</i> (%):	
ОЛЛ ALL	32 (62,7)
ОМЛ AML	17 (33,3)
БЛ BL	2 (4,0)
Статус основного заболевания, <i>n</i> (%): Primary disease status, <i>n</i> (%):	
1-я клинико-гематологическая ремиссия first clinical and hematologic remission	25 (49,0)
2-я клинико-гематологическая ремиссия second clinical and hematologic remission	26 (51,0)
Протокол химиотерапии, предшествующей ТГСК, <i>n</i> (%): Pre-HSCT chemotherapy (protocol), <i>n</i> (%):	
BFM	44 (86,2)
ОМЛ-MRD	2 (4,0)
AML-MRD	
MB	5 (9,8)
«Бридж»-терапия, предшествующая ТГСК (<i>n</i> = 9), <i>n</i> (%): Pre-HSCT bridge therapy (<i>n</i> = 9), <i>n</i> (%):	
блинатумаб blinatumomab	5 (55,5)
неларабин nelarabine	2 (22,3)
инотузумаб озогамин inotuzumab ozogamicin	1 (11,1)
блинатумаб + инотузумаб озогамин blinatumomab + inotuzumab ozogamicin	1 (11,1)
Донор, <i>n</i> (%): Donor, <i>n</i> (%):	
HLA-совместимый родственный HLA-matched related	19 (37,2)
HLA-совместимый неродственный HLA-matched unrelated	11 (21,6)
гаплоидентичный haploidentical	21 (41,2)
Источник гемопоэтических стволовых клеток, <i>n</i> (%): Source of hematopoietic stem cells, <i>n</i> (%):	
периферические стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	37 (72,5)
костный мозг bone marrow	14 (27,5)
Манипуляции с трансплантатом при ТГСК от гаплоидентичного донора (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%): Graft manipulations in HSCT from a haploidentical donor (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%):	
TCRαβ/CD19-деплеция TCRαβ/CD19 depletion	15 (71,4)
посттрансплантационный циклофосфамид post-transplant cyclophosphamide	6 (28,6)
Режим кондиционирования при ОЛЛ (<i>n</i> = 32), <i>n</i> (%): Conditioning regimen in ALL (<i>n</i> = 32), <i>n</i> (%):	
на основе TOT based on TBI	27 (81,3)
на основе бусульфана based on busulfan	4 (15,6)
на основе треоосульфана based on treosulfan	1 (3,1)

1	2
Режимы кондиционирования при ОМЛ и БЛ (<i>n</i> = 19), <i>n</i> (%): Conditioning regimens in AML and BL (<i>n</i> = 19), <i>n</i> (%):	
треосульфат/тиотепа treosulfan/thiotepa	10 (52,6)
треосульфат/мелфалан treosulfan/melphalan	8 (42,2)
бусульфат/мелфалан busulfan/melphalan	1 (5,2)

Note. ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; BL – biphenotypic leukemia; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; TBI – total body irradiation.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приживление трансплантата было зафиксировано у 50 (98,0%) пациентов, не произошло восстановления кроветворения у 1 больного на фоне течения фульминантного инфекционного процесса, приведшего к летальному исходу на ранних сроках после ТГСК. Восстановление гранулоцитарного роста в среднем было зафиксировано на 12-е (9–30-е) сутки, мегакариоцитарного роста – на 15-е (9–30-е) сутки после ТГСК. К +30-му дню после ТГСК у всех пациентов определялся полный общий донорский химеризм (не менее 99% донорских клеток), однако у большинства больных сохранялся смешанный химеризм по линии CD34⁺ (до 20% клеток реципиента) и по линии CD3⁺ (до 10% клеток реципиента). Смешанный линейный химеризм сохранялся в среднем до +120-х суток после ТГСК. У 8 пациентов был констатирован рецидив лейкоза на разных сроках после ТГСК – в среднем через 5,8 (3–8) мес. На момент публикации живы 5 пациентов, всем им проведена противорецидивная терапия (3 – с применением таргетной терапии блинатумабом и инотузумабом озогаминном), 2 выполнена повторная аллогенная ТГСК от альтернативного донора. При медиане периода наблюдения 9 (5–25) мес получены следующие показатели выживаемости: ОВ составила 76,4%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 68,8% (рисунки). Резкое снижение показателя ОВ произошло через 12 мес наблюдения за счет летального исхода пациентки с ОЛЛ после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора по причине фульминантной инфекции по месту жительства, она находилась в полной ремиссии по основному заболеванию.

У большинства пациентов в ранние сроки после аллогенной ТГСК отмечалось развитие инфекционных и токсических осложнений: фебрильная нейтропения в 96,0% случаев, орофарингеальный мукозит II–III степени – в 78,4%, реактивация виремии (чаще всего цитомегаловирус и вирус герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр не обнаруживался) – в 47,3%. Пациенты с бактериальными осложнениями получали антибактериальные препараты широкого спектра действия и/или по чувствительности

к выявленным возбудителям, как правило, после восстановления гранулоцитарного роста эпизоды лихорадки купировались. В терапии орофарингеального мукозита помимо системных антимикробных препаратов применялась местная обработка антисептическими средствами, в качестве терапии цитомегаловирусной и герпесвирусной (герпес 6-го типа) инфекций пациенты получали ганцикловир, валганцикловир и внутривенные иммуноглобулины. У 2 пациентов развился вирусный энтероколит с поражением стенки кишечника аденовирусом, препаратом выбора являлся цидофовир как наиболее эффективный при данном состоянии. Цистит, ассоциированный с ВК-вирусом, был диагностирован у 12,3% пациентов, проводились форсированный диурез и спазмолитическая терапия, по показаниям – введение внутривенных иммуноглобулинов. Развитие РТПХ I–II степени (преимущественно кожная форма) зафиксировано у 72,5%. В целях лечения РТПХ I–II степени с поражением кожи применялась комбинированная топическая терапия препаратами глюкокортикостероидов, такролимуса и пимекролимуса, при поражении кишечника в терапию добавлялся будесонид и при необходимости проводилась смена базовой иммуносупрессивной терапии. При развитии более тяжелых форм РТПХ в терапию добавлялись внутривенные глюкокортикостероиды, препараты ингибиторы JAK-киназы, ингибиторы фактора некроза опухоли. Если у пациента развивалась тяжелая кишечная форма РТПХ, то к терапии добавлялся препарат ведолизумаб. В целом РТПХ III–IV степени была диагностирована у 5,3% пациентов. Хроническая РТПХ развилась у 7 детей, в настоящее время специальное лечение получают 5 больных (таблица 2). Среди поздних осложнений ТГСК у ряда пациентов отмечается вторичная сердечно-сосудистая недостаточность, вторичная надпочечниковая недостаточность, нарушение минеральной плотности костей, нарушение фертильности, неврологический дефицит и психологические проблемы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день проведение аллогенной ТГСК остается эффективным методом консолидации при Р/Р ОЛ [15]. «Золотого стандарта» в выборе схемы кондиционирования перед аллогенной ТГСК у данной группы пациентов нет, каждый отдельный трансплантационный центр и клиническая группа применяют схемы терапии, основываясь на опыте и технических возможностях.

По результатам анализа опыта ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ в нашем Центре (при медиане наблюдения 9 мес) ОВ составила 76,4%, БРВ – 68,8%,

Таблица 2

Результаты ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ

Table 2

Results of HSCT in patients with R/R acute leukemia

Показатель Parameter	Значение Value
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	51 (100)
Приживление трансплантата (n = 50; 98,0%), n (%) Engraftment (n = 50; 98.0%), n (%)	
живы alive	42 (82,4)
умерли died	9 (17,6)
Восстановление лейкопоза, дни: Recovery of leukopoiesis, days:	
разброс range	9–80
медиана median	14
Восстановление тромбоцитопоза, дни: Recovery of thrombopoiesis, days:	
разброс range	9–89
медиана median	16
Причина смерти, n (%) Cause of death, n (%)	
рецидив основного заболевания relapse of primary disease	3 (5,9)
инфекционные осложнения infectious complications	3 (5,9)
РТПХ GVHD	2 (3,9)
токсические осложнения toxic complications	1 (1,9)
Показатели выживаемости трансплантированных пациентов, %: Survival rates in transplanted patients, %:	
ОВ OS	76,4 ± 8,8
БРВ DFS	68,8 ± 8,8
Осложнения раннего посттрансплантационного периода, n (%) Complications in the early post-transplant period, n (%)	
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	49 (96,0)
орофарингеальный мукозит II–III степени grade 2–3 oropharyngeal mucositis	40 (78,4)
реактивация виремии reactivation of viremia	24 (47,3)
острая РТПХ I–II степени grade 1–2 acute GVHD	37 (72,5)
острая РТПХ III–IV степени grade 3–4 acute GVHD	3 (5,3)
цистит, ассоциированный с ВК-вирусом BK virus-associated cystitis	6 (12,3)
Поздние посттрансплантационные осложнения, n (%) Late post-transplant complications, n (%)	
хроническая РТПХ chronic GVHD	7 (13,7)
вторичная сердечно-сосудистая недостаточность secondary heart failure	4 (7,8)
вторичная надпочечниковая недостаточность secondary adrenal insufficiency	10 (19,6)
нарушение фертильности impaired fertility	8 (15,6)

Note. GVHD – graft-versus-host disease; OS – overall survival; DFS – disease-free survival.

при этом поздняя смертность была обусловлена рецидивом лейкоза. Из 51 пациента на текущий момент живы 42, среди основных причин летальности: токсичность терапии, инфекционные осложнения, тяжелая РТПХ IV степени. Эти данные коррелируют с текущим опытом международных групп [34].

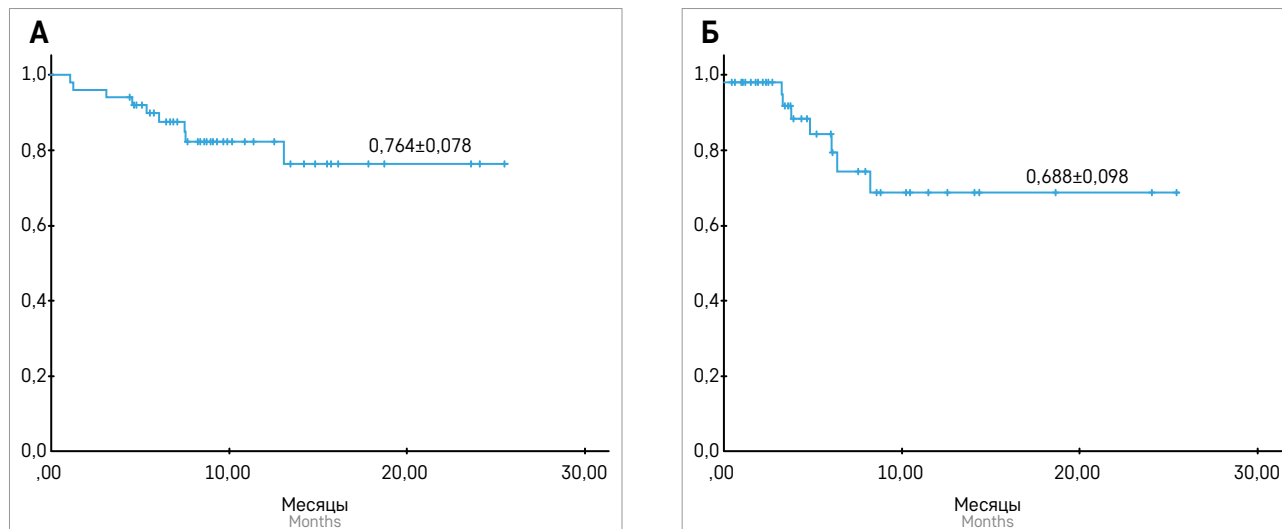
Поиск новых путей лечения детей с Р/Р ОЛЛ в целях снижения токсичности, повышения ОВ и БРВ,

Рисунок

Выживаемость после ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ (медиана наблюдения 9 мес): А – ОВ; Б – БРВ

Figure

Survival of patients with relapsed/refractory (R/R) acute leukemia after HSCT (median follow-up is 9 months): А – OS; Б – DFS



а также качества жизни пациентов является приоритетным направлением в детской онкологии и гематологии [32, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показал эффективность ТГСК у детей с ОЛ, получавших лечение по различным протоколам. Важным аспектом удачного лечения Р/Р ОЛ является предшествующая ТГСК терапия, применение инновационных методов лечения, таких как таргетная и клеточная иммунотерапия, может способствовать улучшению результатов ТГСК. Современные подходы к предтрансплантационному кондиционированию, сопроводительной терапии и лечению осложнений позволяют добиться удовлетворительных результатов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kostareva I.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>
Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Machneva E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
Aliev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>
Lozovan Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>
Sergeenko K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>
Burlaka N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>
Potemkina T.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>
Mitrakov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>
Yelfimova A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>
Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
Malova M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>
Fatkhullin R.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>
Stepanyan N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>
Batmanova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>
Valiev T.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

1. Wang X.J., Wang Y.H., Ong M.J.C., Gkitzia C., Soh S.Y., Hwang W.Y.K. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analyses of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia from the Singapore Healthcare System Perspective. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022; 14: 333–55. DOI: 10.2147/CEOR.S355557
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391 (10125): 1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 551–65. DOI: 10.1200/jco.2010.30.7405
4. Ceppi F., Duval M., Leclerc J.M., Laverdiere C., Delva Y.L., Cellot S., et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0160310. DOI: 10.1371/journal.pone.0160310
5. Coustan-Smith E., Gajjar A., Hijiya N., Razzouk B.I., Ribeiro R.C., Rivera G.K., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia*

- 2004; 18 (3): 499–504. DOI: 10.1038/sj.leu.2403283
6. Raetz E.A., Borowitz M.J., Devidas M., Linda S.B., Hunger S.P., Winick N.J., et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study [corrected]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (24): 3971–8. Epub 2008/08/20. DOI: 10.1200/jco.2008.16.1414
 7. Verneris M.R., Ma Q., Zhang J., Keating A., Tiwari R., Li J., et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (23): 5387–95. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004045
 8. Brivio E., Locatelli F., Lopez-Yurda M., Malone A., Díaz-de-Heredia C., Bielora B., et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood* 2021; 137 (12): 1582–90. DOI: 10.1182/blood.2020007848
 9. Rosenthal J., Naqvi A.S., Luo M., Wertheim G., Paessler M., Thomas-Tikhonenko A., et al. Heterogeneity of surface CD19 and CD22 expression in B lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2018; 93 (11): E352–5.
 10. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Martinelli G., Liedtke M., Stock W., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375 (8): 740–53.
 11. Sadelain M., Riviere I., Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature* 2017; 545 (7655): 423–31.
 12. Buechner J., Caruana I., Künkele A., Rives S., Vetteranta K., Bader P., et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Curative Treatment Option or Bridge to Transplant? *Front Pediatr* 2022; 9: 784024. DOI: 10.3389/fped.2021.784024
 13. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378 (5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
 14. Peters C., Dalle J.H., Locatelli F., Poetschger U., Sedlacek P., Buechner J., et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority Phase III study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 295–307. DOI: 10.1200/JCO.20.02529
 15. Willasch A.M., Peters C., Sedlacek P., Dalle J.H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A., et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy?—a multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1540–51. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0
 16. Han X., Wang Y., Wei J., Han W. Multi-antigen-targeted chimeric antigen receptor T cells for cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 128. DOI: 10.1186/s13045-019-0813-7
 17. Merli P., Algeri M., Del Bufalo F., Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14 (2): 94–105. DOI: 10.1007/s11899-019-00502-2
 18. Lee J.W., Kang H.J., Kim S., Lee S.H., Yu K.S., Kim N.H., et al. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation using a targeted once-daily intravenous busulfan-fludarabine-etoposide regimen in pediatric and infant acute lymphoblastic leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (1): 190–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.013
 19. Bader P., Kreyenberg H., Henze G.H., Eckert C., Reising M., Willasch A., et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the Am Soc Clin Oncol* 2009; 27 (3): 377–84. DOI: 10.1200/jco.2008.17.6065
 20. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018; 32: 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7
 21. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.P., et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2336. DOI: 10.3390/cancers13102336
 22. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
 23. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007; 100 (2): 158–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
 24. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.P., et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2336. DOI: 10.3390/cancers13102336
 25. Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2022; 11 (3): 504. DOI: 10.3390/jcm11030504
 26. Cacace F., Iula R., De Novellis D., Caprioli V., D'Amico M.R., De Simone G., et al. High-Risk Acute Myeloid Leukemia: A Pediatric Prospective. *Biomedicines* 2022; 10 (6): 1405. DOI: 10.3390/biomedicines10061405
 27. Lambie A.J., Tasian S.K. Opportunities for immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019; 3: 3750–8.
 28. Gill S., Tasian S.K., Ruella M., Shestova O., Li Y., Porter D.L., et al. Preclinical target in g of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2014; 123: 2343–54.
 29. Cooper T.M., Absalon M.J., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Leger K.J., Hirsch B.A., et al. Phase I/II Study of CPX-351 Followed by Fludarabine, Cytarabine, and Granulocyte-Colony Stimulating Factor for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2170–7.
 30. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., Newell L.F., Lin T.L., Ritchie E.K., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients with Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2684–92.
 31. Riberdy J.M., Zhou S., Zheng F., Kim Y.I., Moore J., Vaidya A., et al. The Art and Science of Selecting a CD123-Specific Chimeric Antigen Receptor for Clinical Testing. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 18: 571–81.
 32. Wang J., Zhao J., Fei X., Yin Y., Cheng H., Zhang W., et al. A new intensive conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (17): e0228. DOI: 10.1097/MD.00000000000010228
 33. Shimoni A., Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24: 369–79.
 34. Duval M., Klein J.P., He W., Cahn J.-Y., Cairo M., Camitta B.M., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3730–8.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-24-30

Молекулярно-генетические и цитофлуориметрические факторы прогноза в развитии рецидива острого миелоидного лейкоза у детей после аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток

Ж.З. Рахманова, О.В. Паина, И.М. Бархатов, А.М. Садыков, С.В. Разумова,
Л.А. Цветкова, Е.В. Бабенко, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Рахманова Жемал Зарифовна,
врач-гематолог отделения трансплантации
костного мозга для детей №1
НИИ детской онкологии, гематологии
и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com

Рецидив острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) после аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается одной из основных причин снижения долгосрочной выживаемости. Современные методы прогнозирования риска рецидива ОМЛ после алло-ТГСК учитывают данные предтрансплантационного уровня минимальной остаточной болезни (МОБ), определяемые методом проточной цитометрии и с помощью молекулярно-биологических исследований рекуррентных генетических аномалий, которые в настоящее время широко распространены в клинической практике. В недавних исследованиях экспрессии генов, характерных для лейкемических стволовых клеток (ЛСК), была показана их прогностическая значимость для детей с ОМЛ в отношении ответа на проводимую терапию, риска развития рецидива. Изучение персистенции ЛСК в целях прогнозирования риска рецидива после алло-ТГСК у детей с ОМЛ в дополнение к стандартным способам детекции МОБ может иметь большое значение. Целью работы была оценка влияния статуса МОБ, как классическими методами, так и с учетом генов, характерных для ЛСК, на результаты алло-ТГСК у детей с ОМЛ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Для оценки МОБ стандартными методами диагностики проанализированы данные 95 детей с ОМЛ в 1–2-й ремиссии (1-я когорта). Отрицательный статус МОБ имели 67 (70,6%) пациентов, у 28 (29,4%) детей был выявлен позитивный статус МОБ по данным молекулярно-генетических исследований и/или по результатам иммунофенотипирования. Для предтрансплантационной оценки экспрессии генов, характерных для ЛСК, была выполнена полимеразная цепная реакция в режиме реального времени биообразцов костного мозга 50 пациентов (2-я когорта). Исследовались гены *DNMT3B*, *GPR56*, *CD34*, *SOC2*, *SPINK2*, *FAM30A* и *ABL* с последующим подсчетом значения $rLSC6$ по формуле: $DNMT3b \times 0,189 + GPR56 \times 0,054 + CD34 \times 0,0171 + SOC2 \times 0,141 + SPINK2 \times 0,109 + FAM30A \times 0,0516$. На момент алло-ТГСК 37 (74%) детей с ОМЛ имели 1-ю или 2-ю ремиссию заболевания, 13 (26%) находились вне 1–2-й ремиссии. При медиане наблюдения 5 лет в группе пациентов с положительным статусом МОБ, определенным стандартными способами (1-я когорта), общая выживаемость (ОВ) составила 67,9% vs 73,1% для пациентов с отрицательным статусом МОБ ($p = 0,83$). Кумулятивная частота рецидива составила 50% и 22% соответственно; $p = 0,012$. При оценке уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК (2-я когорта), 18/37 (49%) пациентов имели уровень $rLSC6$ выше медианы. По результатам линейной регрессии было показано, что предтрансплантационный уровень экспрессии генов, характерных для ЛСК, не был ассоциирован с количеством blasts/МОБ (отношение шансов 1,002; 95% доверительный интервал 0,979–1,025). Однолетняя ОВ у детей в 1–2-й ремиссии ОМЛ в зависимости от экспрессии генов $rLSC6$ значимо не различалась и составила 84,2% при значении ниже медианы и 72,2% при значении выше медианы ($p = 0,4$), бессобытийная выживаемость в соответствующих группах – 68,4% и 61,1% ($p = 0,34$). Кумулятивная частота раннего рецидива после алло-ТГСК в группе пациентов с ОМЛ с высоким значением $rLSC6$ значимо выше, чем у детей с низким значением $rLSC6$ перед алло-ТГСК (22% и 0% соответственно; $p = 0,03$). МОБ не оказывает статистически значимого влияния на ОВ. Однако МОБ-позитивность перед алло-ТГСК повышает кумулятивную частоту рецидива. Уровень экспрессии генов, характерных для ЛСК, определенный перед алло-ТГСК, показал прогностическую значимость в отношении развития раннего рецидива ОМЛ после алло-ТГСК.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, минимальная остаточная болезнь, лейкемические стволовые клетки

Рахманова Ж.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 24–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-24-30

Molecular genetic and cytofluorimetric prognostic factors in the development of acute myeloid leukemia relapse in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Zh.Z. Rakhmanova, O.V. Paina, I.M. Barkhatov, A.M. Sadykov, S.V. Razumova, L.A. Tsvetkova, E.V. Babenko, T.L. Gindina, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya

The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 30.03.2023

Accepted 20.04.2023

Relapse of acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains one of the main causes of reduced long-term survival. Modern methods for predicting the risk of AML relapse after allo-HSCT take into account the data on the pre-transplant level of minimal residual disease (MRD) determined by flow cytometry and molecular biological studies of recurrent genetic abnormalities, which are currently widespread in clinical practice. Recent studies of the expression of genes characteristic of leukemic stem cells (LSCs) have shown prognostic significance for children with AML in relation to treatment response and the risk of relapse. The study of LSC persistence in order to predict the risk of recurrence after allo-HSCT in children with AML in addition to standard MRD detection methods may be of great importance. The aim of the work was to evaluate the impact of MRD status, both using classic methods and taking into account the genes characteristic of LSC, on the results of allo-HSCT in children with AML. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. To assess MRD using standard diagnostic methods, we analyzed the data of 95 children with AML in their 1st–2nd remission (cohort 1). MRD status was negative in 67 (70.6%) patients; in 28 (29.4%) children, MRD status was positive according to molecular genetic studies and/or immunophenotyping results. For pre-transplant evaluation of the expression of genes characteristic of LSC, we investigated bone marrow samples of 50 patients (cohort 2) using real-time polymerase chain reaction. The *DNMT3B*, *GPR56*, *CD34*, *SOCS2*, *SPINK2*, *FAM30A*, and *ABL* genes were studied by real-time polymerase chain reaction, followed by calculation of the pLSC6 value using the formula: $DNMT3b \times 0.189 + GPR56 \times 0.054 + CD34 \times 0.0171 + SOCS2 \times 0.141 + SPINK2 \times 0.109 + FAM30A \times 0.0516$. At the time of allo-HSCT, 37 (74%) children with AML were in their 1st or 2nd remission of the disease, 13 (26%) were out of the 1st–2nd remission. With a median follow-up of 5 years in the group of patients with a positive MRD status, determined by standard methods (cohort 1), overall survival (OS) was 67.9% vs 73.1% for patients with a negative MRD status ($p = 0.83$). The cumulative incidence of relapse was 50% and 22%, respectively; $p = 0.012$. When assessing the level of expression of genes characteristic of LSC (cohort 2), a pLSC6 level was above the median in 18/37 (49%) patients. The results of linear regression showed that the pre-transplant level of expression of genes characteristic of LSC was not associated with the number of blasts/MRD (odds ratio 1.002; 95% confidence interval 0.979–1.025). One-year OS rates did not differ significantly in children in the 1st–2nd remission of AML, depending on pLSC6 level: 84.2% in patients with low pLSC6 and 72.2% – with high pLSC6 ($p = 0.4$), event-free survival in the corresponding groups – 68.4% and 61.1%, respectively ($p = 0.34$). The cumulative incidence of early relapse after allo-HSCT in the group of AML patients with a high pLSC6 score was significantly higher than in children with a low pLSC6 score before allo-HSCT (22% and 0%, respectively; $p = 0.03$). MRD does not have a statistically significant effect on OS. However, MRD positivity before allo-HSCT increases cumulative incidence of relapse. The level of expression of genes characteristic of LSC, determined before allo-HSCT, showed a prognostic significance in relation to the development of early AML relapse after allo-HSCT.

Key words: acute myeloid leukemia in children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual disease, leukemic stem cells

Rakhmanova Zh.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 24–30.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-24-30

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающим методом терапии детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). За последние годы результаты алло-ТГСК значительно улучшились за счет оптимизации сопроводительной терапии, режимов кондиционирования, успехов в профилактике и лечении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [1, 2]. Несмотря на это, рецидив ОМЛ остается одной из основных причин летальности и, следовательно, снижения долгосрочной выживаемости детей после алло-ТГСК [3].

Известно, что наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) перед алло-ТГСК значимо ухудшает прогноз пациентов с ОМЛ в связи со снижением безрецидивной выживаемости (БРВ), повышением кумулятивной частоты рецидива [4]. Так, по данным исследования Leung и соавт., 5-летняя кумулятивная частота рецидивов после алло-ТГСК составила 40% у пациентов с высоким уровнем МОБ по результатам иммунофенотипирования (ИФТ) ($\geq 1,0\%$), 16% среди детей с низким уровнем МОБ ($0,1\% - < 1\%$) и 6% среди пациентов с отрицательным статусом МОБ ($p = 0,0002$) [5].

В настоящее время основными методами диагностики МОБ остаются мультипараметрическая проточная цитометрия и определение рекуррентных генетических аномалий (слитых транскриптов) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Преимуществом определения МОБ методом мультипараметрической проточной цитометрии является более широкая применимость, которая возможна более чем у 90% пациентов с ОМЛ, однако чувствительность метода на порядок ниже, чем при ПЦР-РВ и составляет 0,1–0,01% [6]. С помощью ПЦР-РВ слитых транскриптов можно обнаружить МОБ с уровнем чувствительности до 0,001%, однако данный метод применим только в 50–60% случаев ОМЛ у детей с обнаруживаемыми в момент постановки диагноза рекуррентными поломками вследствие молекулярной гетерогенности и нестабильности генетических изменений [7].

Одни из основных причин развития рецидива ОМЛ и резистентности заболевания к проводимой терапии – сложность полной эрадикации и персистенция клона лейкоэмических стволовых клеток (ЛСК) [8], основными характеристиками которых являются способность к самоподдержанию и неограниченная

Correspondence:

Zhemal Z. Rakhmanova, a hematologist at the Department of Bone Marrow Transplantation for Children №1 at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: Leo Tolstoy St. 6/8, St. Petersburg 197022, Russia
E-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com

пролиферация. Изучение ЛСК на основе экспрессии генов, характерных для этой популяции, позволяет визуализировать их присутствие, в том числе использовать в качестве маркера МОБ с высокой степенью чувствительности после проведения химиотерапии различной интенсивности (стандартная, высокодозная, режим кондиционирования). Изучение персистенции ЛСК в целях прогнозирования риска рецидива после алло-ТГСК у детей с ОМЛ имеет большое значение.

Недавние исследования экспрессии генов, характерных для ЛСК в дебюте заболевания, показали независимую прогностическую значимость для детей с ОМЛ, которые получали стандартную химиотерапию. Это послужило основой для создания панели Pediatric Leukemic Stem Cell score (pLSC6), состоящей из 6 генов (*DNMT3B*, *GPR56*, *CD34*, *SOCS2*, *SPINK2*, *FAM30A*), которая может использоваться для прогноза риска рецидива и ответа на проводимую терапию. Было показано, что высокий уровень экспрессии генов pLSC6, определяемый в дебюте ОМЛ, связан с худшим прогнозом даже у последующих реципиентов алло-ТГСК. Тем не менее к настоящему моменту не опубликованы данные о прогностической ценности уровня экспрессии генов pLSC6 на разных этапах терапии [9]. Особенно важно, что уровень экспрессии генов pLSC6, определяемый до алло-ТГСК, может быть критерием обоснованности показаний, выбора режима кондиционирования, необходимости назначения профилактики рецидива после алло-ТГСК.

Цель работы – провести оценку влияния статуса МОБ, определенного с помощью стандартных методов, а также на основании уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК, на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость, кумулятивную частоту рецидива после алло-ТГСК у детей с ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. На первом этапе для оценки влияния МОБ, определенной стандартными методами (ИФТ, молекулярно-биологические исследования рекуррентных генетических аномалий) проанализированы данные 95 детей с ОМЛ в 1–2-й ремиссии (1-я когорта), которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2008 по 2021 г. Медиана возраста на момент проведения алло-ТГСК составила 8 лет (5 месяцев – 19 лет). Отрицательный статус МОБ имели 67 (70,6%) пациентов, у 28 (29,4%) детей был выявлен позитивный статус МОБ, в том числе в 26 случаях по данным ИФТ, в 2 – по резуль-

татам молекулярно-генетических исследований (*KMT2A::MLLT3* и *RUNX1::RUNX1T1*). В таблице представлена характеристика особенностей алло-ТГСК у пациентов ОМЛ.

Профилактика рецидива ОМЛ после алло-ТГСК включала:

- 5-азацидин 20–70 мг/м² от 3 до 5 курсов у 10 (53%) пациентов;
- инфузию донорских лимфоцитов в суммарной дозе CD3⁺/кг $1,5 \times 10^6$ – 2×10^8 у 5 (26%) пациентов;
- инфузию донорских лимфоцитов + 5-азацидин у 4 (21%) больных.

На втором этапе в целях оценки экспрессии генов, характерных для ЛСК, и их влияния на результаты алло-ТГСК, была выполнена ПЦР-РВ 50 биообразцов костного мозга пациентов (2-я когорта), биоматериал которых был доступен в биобанке НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Методом ПЦР-РВ исследовали гены *DNMT3B*, *GPR56*, *CD34*, *SOCS2*, *SPINK2*, *FAM30A* относительно уровня экспрессии референс-гена *ABL* по формуле: $\Delta Ct = (2^{-(Ct(\text{gene of interest}) - Ct(\text{housekeeping gene}))}) \times 100$.

В дальнейшем значение pLSC6 рассчитывали следующим образом: $DNMT3b \times 0,189 + GPR56 \times 0,054 + CD34 \times 0,0171 + SOCS2 \times 0,141 + SPINK2 \times 0,109 + FAM30A \times 0,0516$.

На момент алло-ТГСК в данной группе 37 (74%) детей с ОМЛ были в 1-й или 2-й ремиссии заболевания, 13 (26%) – вне 1–2-й ремиссии.

Медиана возраста во 2-й когорте составила 6 (1–18) лет. Среди пациентов в 1–2-й ремиссии ОМЛ 3 (8%) ребенка получили алло-ТГСК от полностью совместимого сиблинга, 15 (41%) – от неродственного донора, 19 (51%) – от гаплоидентичного донора. Профилактику РТПХ на основе циклофосфида получили 29 (78%) пациентов.

Результаты алло-ТГСК оценивали на основании показателей ОВ, БСВ с помощью метода Каплана–Майера, для сравнения использовали логарифмический критерий. Для оценки кумулятивной частоты рецидива проводился сравнительный анализ с помощью теста Грея.

ОВ определялась как время от дня 0 алло-ТГСК до смерти от любой причины, БСВ – как время от дня 0 алло-ТГСК до рецидива/прогрессирования или смерти от любой причины. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на дату последнего контакта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния статуса МОБ, определенного с помощью стандартных методов, на результаты алло-ТГСК у детей с ОМЛ

Таблица

Характеристика пациентов с ОМЛ в зависимости от статуса МОБ до алло-ТГСК, определенного с помощью стандартных методик

Table

Characteristics of patients with acute myeloid leukemia (AML) depending on their minimal residual disease (MRD) status before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) determined using standard methods

Параметр Parameter	МОБ(–) MRD(–)	МОБ(+) MRD(+)	p
Режим кондиционирования Conditioning regimen			
МАК: MAC:	43 (64%)	13 (46,4%)	0,111
бусульфан 10–16 мг/кг busulfan 10–16 mg/kg	33 (49%)	10 (36%)	
треосульфан 14 мг/м² treosulfan 14 mg/m²	10 (15%)	2 (7%)	
РИК: RIC:	24 (36%)	15 (53,6%)	
бусульфан 8 мг/кг busulfan 8 mg/kg	10 (15%)	6 (5%)	
мелфалан 140 мг/м² melphalan 140 mg/m²	11 (16%)	9 (32%)	
другие other	3 (4%)	0	
Тип донора Donor type			
Родственный совместимый Related matched	8 (12%)	5 (18%)	0,29
Неродственный Unrelated	33 (49%)	15 (53,5%)	
Гаплоидентичный Haploidentical	26 (39%)	8 (28,5%)	
Другие данные Other data			
Профилактика РТПХ: Prophylaxis of graft-versus-host disease:			0,3
на основе циклофосфана cyclophosphan-based	48 (71,6%)	17 (60,7%)	
другая other	19 (28,4%)	11 (39,3%)	
Профилактика/превентивная терапия рецидива после алло-ТГСК Prophylaxis/preventive therapy for relapse after allo-HSCT	11 (16,4%)	8 (28,5%)	0,18

Примечание. МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – режим кондиционирования со сниженной интенсивностью.
Note. MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced intensity conditioning.

При медиане наблюдения 5 лет в 1-й когорте пациентов с положительным статусом МОБ, определенным с помощью стандартных методик (ИФТ, молекулярно-биологические исследования рекуррентных генетических аномалий), ОВ составила 67,9% vs 73,1% для пациентов с отрицательным статусом МОБ ($p = 0,83$). Приживление было достигнуто в 24 (85%) случаях среди МОБ-положительных пациентов и в 60 (90%) случаях в группе МОБ-негативных пациентов ($p = 0,5$). Медиана срока приживления по нейтрофилам составила 19 и 21 день в соответствующих группах ($p = 0,43$).

В группе МОБ-положительных пациентов БСВ составила 42,9% vs 65,7% у МОБ-негативных больных ($p = 0,06$). Кумулятивная частота рецидива – 50% и 22% соответственно ($p = 0,012$).

Мы оценили БСВ (рисунок 1) и кумулятивную частоту рецидива в следующих группах:

- МОБ(+) перед алло-ТГСК без посттрансплантационной профилактики рецидива: БСВ – 35%, кумулятивная частота рецидива – 60%;

- МОБ(+) перед алло-ТГСК с посттрансплантационной профилактикой рецидива: БСВ – 62,5%, кумулятивная частота рецидива – 25%;

- МОБ(–) перед алло-ТГСК без посттрансплантационной профилактики рецидива: БСВ – 60,7%, кумулятивная частота рецидива – 25%;

- МОБ(–) перед алло-ТГСК с посттрансплантационной профилактикой рецидива: БСВ – 90,9%, кумулятивная частота рецидива – 9%.

Уровень значимости для БСВ – $p = 0,03$, для кумулятивной частоты рецидива – $p = 0,01$.

Оценка влияния уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК, на результаты алло-ТГСК у детей с ОМЛ

При оценке уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК, медиана значения во 2-й когорте по формуле, описанной ранее, составила 22, у 18 (49%) из 37 пациентов в 1–2-й ремиссии заболевания значения $rLSC6$ были выше медианы.

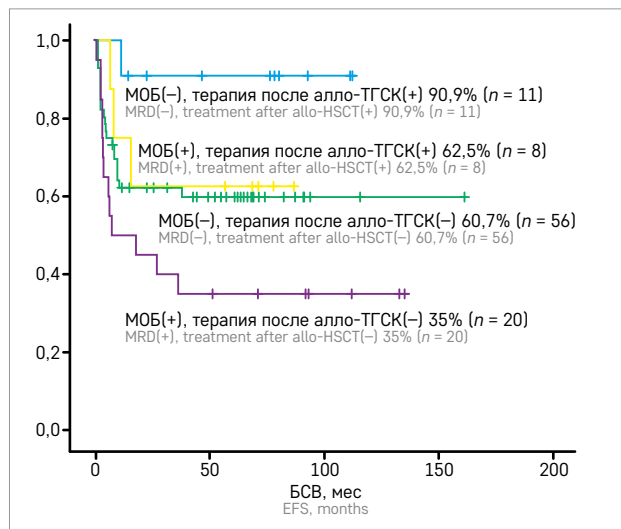
Приживление трансплантата у детей в 1–2-й ремиссии ОМЛ было достигнуто у 17 (89%) пациентов со значением $rLSC6$ ниже медианы и у 14 (78%) детей со значением $rLSC6$ выше медианы ($p = 0,341$). Примечательно, что при отсутствии статистически значимых различий в кинетике приживления по нейтрофилам у пациентов в 1–2-й ремиссии ОМЛ

Рисунок 1

Влияние посттрансплантационной профилактики на БСВ у пациентов с разным статусом МОБ ОМЛ перед алло-ТГСК

Figure 1

The impact of post-transplant prophylaxis on event-free survival (EFS) in patients with different AML MRD statuses before allo-HSCT



медиана срока приживления для детей с низким значением pLSC6 составила 18,5 дня и 21 день для детей с высоким значением pLSC6 ($p = 0,141$), в общей группе, включающей также пациентов вне ремиссии, получены статистически значимые различия – 18 и 21,5 дня соответственно ($p = 0,011$).

Только 6 из 18 пациентов в 1–2-й ремиссии с высокими значениями экспрессии генов pLSC6 были МОБ-положительными по данным стандартных методик.

По результатам линейной регрессии, оцениваемым у детей как вне ремиссии ОМЛ, так и в ремиссии заболевания, было показано, что значение pLSC6 до алло-ТГСК не было ассоциировано с количеством злокачественных бластов в костном мозге и МОБ по данным ИФТ (отношение шансов 1,002; 95% доверительный интервал 0,979–1,025).

Однолетняя ОВ у детей в 1–2-й ремиссии ОМЛ в зависимости от экспрессии генов pLSC6 значимо не различалась и составила 84,2% при значении ниже медианы и 72,2% при значении выше медианы ($p = 0,4$), БСВ в соответствующих группах – 68,4% и 61,1% ($p = 0,34$). Медиана развития рецидива ОМЛ после алло-ТГСК в данной группе составила 5 (1,5–52) мес. Кумулятивная частота раннего рецидива после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ и высоким значением экспрессии генов pLSC6 была значимо выше, чем у детей с низким уровнем экспрессии генов pLSC6 перед алло-ТГСК – 22% и 0% соответственно; $p = 0,03$ (рисунок 2).

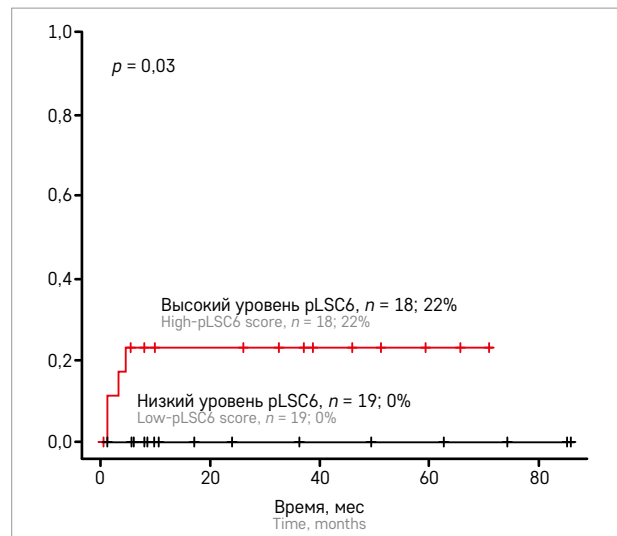
Из 4 пациентов, развивших ранний рецидив после алло-ТГСК, только 2 имели положительный статус МОБ: 1 – по данным ИФТ и 1 – по данным исследования

Рисунок 2

Кумулятивная частота раннего рецидива после алло-ТГСК в 1–2-й ремиссии ОМЛ в зависимости от экспрессии генов pLSC6

Figure 2

The cumulative incidence of early relapse after allo-HSCT in the 1st–2nd remission of AML depending on the expression of LSC enriched genes (pLSC6)



стандартных молекулярно-генетических маркеров (рисунок 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

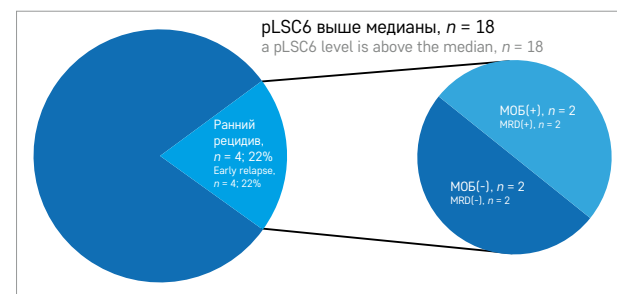
Определение статуса МОБ до алло-ТГСК с помощью стандартных методик показало неоднозначные результаты, все еще есть серые зоны, которые могут быть заполнены новыми маркерами. По данным международных исследований известно, что МОБ-положительность перед алло-ТГСК связана со снижением ОВ и повышением кумулятивной частоты рецидивов [4]. Однако даже для группы пациентов с МОБ-негативным статусом сохраняется риск возврата ОМЛ после алло-ТГСК. В исследуемой нами когорте кумулятивная частота рецидива у пациентов, имеющих МОБ-негативный статус, составила 22%, что может быть связано как с техническими ограни-

Рисунок 3

Структура раннего рецидива после алло-ТГСК в исследуемой когорте

Figure 3

Structure of an early relapse after allo-HSCT in the study cohort



чениями чувствительности и специфичности оценки МОБ, так и с биологическими причинами.

Рецидив может возникать вследствие персистенции популяции резистентных к проводимой терапии бластов, распространенных во фракции ЛСК, которые не могут быть обнаружены с помощью стандартных методик определения МОБ [10]. Поиск биомаркеров, отражающих количественное значение ЛСК, является сложной задачей, так как с иммунофенотипической и геномной точки зрения фракции ЛСК являются гетерогенными [11]. Тем не менее на основании недавних исследований сначала на когорте взрослой популяции пациентов с ОМЛ удалось выявить генетический профиль ЛСК, включающий 17 генов – LSC17, а затем, основываясь на этих данных, для педиатрической когорты был разработан суррогатный маркер, характеризующий популяцию ЛСК, включающий 6 генов, – pLSC6 [9, 12]. Нами было проведено исследование уровня экспрессии генов, характерных для ЛСК (pLSC6) у детей с ОМЛ перед алло-ТГСК, и было показано, что кумулятивная частота раннего рецидива после трансплантации составила 22% у пациентов со значением pLSC6 выше медианы vs 0% для детей с ОМЛ с низким значением pLSC6 ($p = 0,03$). При этом из 4 пациентов, развивших ранний рецидив после алло-ТГСК, только 2 имели позитивный статус МОБ по данным стандартных методик. Учитывая снижение кумулятивной частоты рецидива у пациентов, получавших профилактику возврата ОМЛ после алло-ТГСК, уровень экспрессии генов, характерных для ЛСК может использоваться как дополнительный инструмент при принятии решения о необходимости проведения профилактической терапии у детей с ОМЛ после алло-ТГСК.

Также, по данным проведенного исследования, в общей когорте пациентов было показано, что кинетика приживления донорского костного мозга при высоком уровне экспрессии генов, характерных для ЛСК, определенном до алло-ТГСК, более медленная, что, вероятно, может быть ассоциировано с прямым или опосредованным ингибирующим влиянием популяции ЛСК на нормальный гемопоэз. По данным литературы, провоспалительные цитокины, продуцируемые ЛСК, также могут быть причиной данного феномена. Так, например, аутокринная продукция

TNF- α ЛСК увеличивает активацию пути NF κ B и способствует прогрессированию острого лейкоза, в то же время TNF- α подавляет колониобразующую способность lin-CD34⁺-стволовых клеток/клеток-предшественников человека и гемопоэтических стволовых клеток мышей *in vitro*, а также их способность к приживлению в организме мышей-реципиентов [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позитивный статус МОБ перед алло-ТГСК ассоциирован с более высокой кумулятивной частотой рецидива после алло-ТГСК, значимого влияния в исследуемой когорте на показатели ОВ выявлено не было.

Проведение профилактики рецидива ОМЛ после алло-ТГСК значимо снижает кумулятивную частоту рецидива после трансплантации у пациентов как с позитивным, так и с негативным статусом МОБ, определенным до алло-ТГСК.

Уровень генов, характерных для ЛСК, определенный до алло-ТГСК, показал прогностическую значимость в отношении развития раннего посттрансплантационного рецидива ОМЛ у детей и в перспективе может быть одним из факторов, помогающим в принятии решения о целесообразности профилактической посттрансплантационной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия инновациям «Фонд-М», грант №0059546.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rakhmanova Zh.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Barkhatov I.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Razumova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6918-8510>

Sadykov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-9767>

Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

Babenko E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Gindina T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Algeri M., Merli P., Locatelli F., Pagliara D. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia. *J Clin Med* 2021; 10 (17): 3790. DOI: 10.3390/jcm10173790
2. Бондаренко С.Н., Разумова С.В., Станчева Н.В., Семёнова Е.В., Слесарчук О.А., Алянский А.П. и др. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом. *Онкопедиатрия* 2015; 2: 396–403.
3. Uden T., Bertaina A., Abrahamson J., Ansari M., Balduzzi A., Bourquin J.P., et al. Outcome of children relapsing after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol* 2020; 189 (4): 745–50. DOI: 10.1111/bjh.16441
4. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M., Hourigan C.S., Ustun C., Linden M.A., et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Haematologica* 2017; 102: 865–73. DOI: 10.3324/haematol.2016.159343
5. Leung W., Pui C.H., Coustan-Smith E., Yang J., Pei D., Gan K., et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120: 468–72. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813
6. Campana D. Status of minimal residual disease testing in childhood haematological malignancies. *Br J Haematol* 2008; 143: 481–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07350.x
7. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., Bené M.C., Buccisano F., Cloos J., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; 131: 1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498
8. Terwijn M., Zeijlemaker W., Kelder A., Rutten A.P., Snel A.N., Scholten W.J., et al. Leukemic stem cell frequency: a strong biomarker for clinical outcome in acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2014; 9 (9): e107587.
9. Elsayed A.H., Rafiee R., Cao X., Raimondi S., Downing J.R., Ribeiro R., et al. A six-gene leukemic stem cell score identifies high risk pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34 (3): 735–45. DOI: 10.1038/s41375-019-0604-8.
10. Shlush L.I., Mitchell A., Heisler L., Abelson S., Ng S.W.K., Trotman-Grant A., et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature* 2017; 547 (7661): 104–8.
11. Shin D.Y. Human acute myeloid leukemia stem cells: evolution of concept. *Blood Res* 2022; 57 (S1): 67–74. DOI: 10.5045/br.2022.2021221
12. Ng S.W., Mitchell A., Kennedy J.A., Chen W.C., McLeod J., Ibrahimova N., et al. A 17-gene stemness score for rapid determination of risk in acute leukaemia. *Nature* 2016; 540 (7633): 433–7. DOI: 10.1038/nature20598
13. Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N.S., Maciejewski J.P. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J Cell Physiol* 1995; 165: 538–46.
14. Dybedal I., Bryder D., Fossum A., Rusten L.S., Jacobsen S.E. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated activation of the p55 TNF receptor negatively regulates maintenance of cycling reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2001; 98: 1782–91.
15. Kagoya Y., Yoshimi A., Kataoka K., Nakagawa M., Kumano K., Arai S., et al. Positive feedback between NF-kappaB and TNF-alpha promotes leukemia-initiating cell capacity. *J Clin Invest* 2014; 124: 528–42.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

Анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфамида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров

А.С. Боровкова, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Л.А. Цветкова, Т.А. Быкова, О.А. Слесарчук, И.С. Моисеев, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Боровкова Анастасия Святославовна,
врач-онколог НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: bonastasya@mail.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является вторым по распространенности вариантом лейкоза у детей и составляет до 20% всех лейкозов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективная и порой единственная терапевтическая опция у пациентов с ОМЛ группы высокого риска. Развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является ключевым осложнением алло-ТГСК, а также основной причиной летальности в посттрансплантационном периоде. К стандартным подходам профилактики РТПХ у детей относится использование ингибиторов кальциневрина как отдельно, так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, что может приводить к развитию острой РТПХ II–IV степени (40–85%). Альтернативным подходом к профилактике РТПХ является применение высоких доз циклофосфамида (50 мг/кг/сут) на дни +3, +4 после алло-ТГСК как в монорежиме, так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в зависимости от степени HLA-совместимости донора. Цель данного исследования – оценить результаты алло-ТГСК от неродственного донора с профилактикой РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) у детей в 1-й и 2-й ремиссии ОМЛ в сравнении с группой исторического контроля. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Проведен ретроспективный анализ результатов 53 впервые выполненных алло-ТГСК от HLA-совместимых ($n = 40$) или частично совместимых (8–9/10) ($n = 13$) неродственных доноров пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет) в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2018 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследуемую группу включены 26 пациентов, получивших в качестве профилактики РТПХ циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на дни +3 и +4 в комбинации с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А – 2 (7,7%), такролимус – 24 (92,3%)), mTOR-ингибитором сиролимус – 5 (19,2%) или микофенолата мофетиллом – 21 (80,8%). В группу исторического контроля включены 27 пациентов, получивших режим профилактики на основе антитимоцитарного глобулина в комбинации с ингибиторами кальциневрина (такролимус – 5 (18,5%), циклоспорин А – 21 (77,8%)) или mTOR-ингибитором сиролимус – 1 (3,7%) и метотрексатом – 25 (92,6%) или микофенолата мофетиллом – 2 (7,4%). Группы сопоставимы по диагнозу, возрасту, статусу заболевания перед алло-ТГСК, соотношению полностью и частично совместимых доноров, источнику гемопоэтических стволовых клеток, интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК)). Медиана возраста на момент алло-ТГСК в группе с ПТЦф составила 8,6 (0,97–18) года, в группе исторического контроля – 6,55 (1,42–17,76) года. В группе с ПТЦф диагноз первичного ОМЛ установлен у 21 (80,8%) пациента, вторичного ОМЛ – у 5 (19,2%), в группе исторического контроля – у 22 (81,5%) и 5 (18,5%) пациентов соответственно. Статус заболевания на момент алло-ТГСК в группе с ПТЦф: 1-я полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) – 21 (80,8%) пациент, 2-я ПКГР – 5 (19,2%),

в группе исторического контроля – 19 (70,4%) и 8 (29,6%) пациентов соответственно. В группе с ПТЦф представлены пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого по HLA-генам донора: 10/10 у 18 (69,2%) пациентов и 9/10 у 8 (30,8%). В группе исторического контроля алло-ТГСК выполнена от полностью совместимого по HLA-генам донора: 10/10 у 19 (70,4%), 9/10 у 4 (14,8%), 8/10 у 1 (3,7%) пациента. В группе с ПТЦф МАК использовался у 14 (53,8%) пациентов, РИК – у 12 (46,2%), в группе исторического контроля – у 14 (51,9%) и 13 (48,1%) пациентов соответственно. В группе с ПТЦф источником гемопоэтических стволовых клеток был костный мозг – у 14 (53,8%) пациентов, периферические стволовые клетки – у 12 (46,2%), в группе исторического контроля – у 13 (48,1%) и 14 (51,9%) пациентов соответственно. Медиана клеточности трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) в группе с ПТЦф составила $4,60 (1,7-10,9) \times 10^6/\text{кг}$, в группе исторического контроля – $6,60 (1,0-13,2) \times 10^6/\text{кг}$. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость были выше в группе ПТЦф – 83,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 60,9–93,5) vs 59,3% (95% ДИ 38,6–75,0) в группе исторического контроля, $p = 0,0327$ и 76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) vs 48,1% (95% ДИ 28,7–65,20) соответственно, $p = 0,0198$. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени, III–IV степени ко дню +125, среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ, 2-летней трансплантационной летальности были значимо ниже в группе ПТЦф: 15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) vs 51,8% (95% ДИ 31,9–68,5), $p = 0,004$; 7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) vs 33,3 (95% ДИ 16,8–50,9), $p = 0,026$; 23,4% (95% ДИ 9,5–41,0) vs 58,6% (95% ДИ 33,8–76,8), $p = 0,022$; 3,8% (95% ДИ 0,3–16,4) vs 25,9% (95% ДИ 11,5–43,1), $p = 0,0232$ соответственно. Летальность, связанная с осложнениями РТПХ, была выше в группе исторического контроля (3,8% vs 18,5%, $p = 0,192$). Таким образом, в исследовании было показано, что профилактика РТПХ на основе ПТЦф в сравнении с антилимфоцитарным глобулином обеспечивает лучший контроль острой и хронической РТПХ, имеет преимущества в общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости, свободной от рецидива и РТПХ, демонстрирует низкую трансплантационную летальность.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид, дети

Боровкова А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 32–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

An analysis of the efficacy of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide in children with acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and partially-matched unrelated donors

A.S. Borovkova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, L.A. Tsvetkova, T.A. Bykova, O.A. Slesarchuk, I.S. Moiseev, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Acute myeloid leukemia (AML) is the second most common type of leukemia in children and accounts for up to 20% of all leukemias. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective, and sometimes the only therapeutic option in high-risk patients with AML. Graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication of allo-HSCT and the main cause of transplant-related mortality. GVHD prophylaxis in children includes calcineurin inhibitors, either alone or in combination with other immunosuppressants, which can lead to grade II–IV acute GVHD in 40–85% of cases. Alternatively, GVHD can be prevented with high-dose cyclophosphamide (50 mg/kg/day) administered on days +3, +4 after allo-HSCT, either alone or in combination with other immunosuppressive drugs depending on HLA compatibility of the donor. The aim of this study was to evaluate outcomes after allo-HSCT from an unrelated donor with GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide (PTC) in children in their first and second remission of AML in comparison with a historical control group. We retrospectively analyzed patient outcomes after 53 first-time allo-HSCTs from HLA-matched ($n = 40$) and partially-matched (8–9/10) ($n = 13$) unrelated donors performed in pediatric patients (aged 0 to 18 years) in their 1st or 2nd remission of AML at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation from 2008 to 2018. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Our group of interest included 26 patients preventively treated for GVHD with 50 mg/kg of cyclophosphamide on days +3 and +4 in combination with calcineurin inhibitors (cyclosporin A – 2 (7.7%) patients, tacrolimus – 24 (92.3%) patients), the mTOR inhibitor sirolimus (5 (19.2%) patients) or mycophenolate mofetil (21 (80.8%) patients). The historical control group was made up of 27 patients whose GVHD prophylaxis was based on antithymocyte globulin used in combination with calcineurin inhibitors (tacrolimus – 5 (18.5%) patients, cyclosporin A – 21 (77.8%) patients) or the mTOR inhibitor sirolimus (1 (3.7%) patients) or methotrexate (25 (92.6%) patients), or mycophenolate mofetil (2 (7.4%) patients). The groups were matched for diagnosis, age, disease status before allo-HSCT, the matched-to-partially-matched donor ratio, the source of hematopoietic stem cells and conditioning regimen intensity (myeloablative conditioning regimen (MAC) or reduced intensity conditioning regimen (RIC)). The median age at the time of allo-HSCT was 8.6 (0.97–18) years in the PTC group and 6.55 (1.42–17.76) years in the historical control group. In the PTC group, 21 (80.8%) patients were diagnosed with primary AML and 5 (19.2%) – with secondary AML, while the historical control group included 22 (81.5%) и 5 (18.5%) patients with primary and secondary AML respectively. Disease status at the time of allo-HSCT: 21 (80.8%) patients treated with PTC were in the 1st complete clinical and hematologic remission (CCHR) and 5 (19.2%) – in the 2nd CCHR; among the controls, there were 19 (70.4%) cases of the 1st CCHR and 8 (29.6%) cases of the 2nd CCHR. In the PTC group, 18 (69.2%) patients underwent allo-HSCT from 10/10 fully HLA gene-matched donors and 8 (30.8%) – from 9/10 HLA-matched donors. In the historical control group, 19 (70.4%) patients had allo-HSCT from 10/10 fully HLA gene-matched donors, 4 (14.8%) – from 9/10 matched donors, and 1 (3.7%) – from an 8/10 matched donor. In the PTC group, MAC was used in 14 (53.8%) patients, RIC – in 12 (46.2%) patients. In the control group, MAC and RIC were used in 14 (51.9%) and 13 (48.1%) patients respectively. In the group treated with PTC, hematopoietic stem cells were derived from the bone marrow in 14 (53.8%) patients, from the peripheral blood – in 12 (46.2%) patients. In the historical group, bone marrow was used in 13 (48.1%) patients and peripheral blood – in 14 patients (51.9%). The median graft cellularity ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) in the PTC group was $4.60 (1.7-10.9) \times 10^6/\text{кг}$, in the historical group – $6.60 (1.0-13.2) \times 10^6/\text{кг}$. The overall and relapse-free 5-year survival rates were higher in the PTC group than in the historical control group: 83.3% (95% confidence interval (CI) 60.9–93.5) vs 59.3% (95% CI 38.6–75.0), $p = 0.0327$ and 76.9% (95% CI

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 30.03.2023

Accepted 20.04.2023

Correspondence:

Anastasiya S. Borovkova, an oncologist at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 6/8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia
E-mail: bonastasya@mail.ru

55.7–88.9) vs 48.1% (95% CI 28.7–65.2), respectively, $p = 0.0198$. The cumulative incidence of grade II–IV acute GVHD and grade III–IV acute GVHD by day +125 and of moderate and severe chronic GVHD, and the 2-year transplant-related mortality were significantly lower in the PTC group compared to the controls: 15.4% (95% CI 4.8–31.5) vs 51.8% (95% CI 31.9–68.5), $p = 0.004$; 7.7% (95% CI 1.3–21.7) vs 33.3% (95% CI 16.8–50.9), $p = 0.026$; 23.4% (95% CI 9.5–41.0) vs 58.6% (95% CI 33.8–76.8), $p = 0.022$; 3.8% (95% CI 0.3–16.4) vs 25.9% (95% CI 11.5–43.1), $p = 0.0232$, respectively. GVHD-related mortality was higher in the historical control group than in the PTC group (3.8% vs 18.5%, $p = 0.192$). Thus, PTC-based GVHD prophylaxis was shown to be more effective in managing acute and chronic GVHD compared to antithymocyte globulin, with better overall, relapse-free and GVHD-free relapse-free survival rates and low transplant-related mortality.

Key words: acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, post-transplant cyclophosphamide, children

Borovkova A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 32–43.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является вторым по распространенности вариантом лейкоза у детей, доля которого составляет примерно 15–20% всех лейкозов в педиатрической популяции [1, 2]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективная терапевтическая опция у детей с острыми лейкозами высокого риска с 3-летней общей выживаемостью 52% при ОМЛ [3]. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается одним из ключевых осложнений алло-ТГСК и основной причиной трансплантационной летальности [4–7].

Стандартная профилактика РТПХ у детей основана на использовании ингибиторов кальциневрина как отдельно, так и в различных вариантах с другими иммуносупрессивными препаратами [8], что приводит к частоте острой РТПХ II–IV степени 40–85% и хронической РТПХ 40–60% после алло-ТГСК от неродственного донора [9–15]. Другим возможным подходом к профилактике РТПХ является применение высоких доз циклофосфида (50 мг/кг/сут) на дни +3, +4 после алло-ТГСК как в монорежиме [16–18], так и в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами в зависимости от степени HLA-совместимости донора и реципиента, источника гемопоэтических стволовых клеток [19–23]. Основные механизмы, с помощью которых посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦф) предотвращает РТПХ после алло-ТГСК, – это нарушение функции аллореактивных Т-клеток и раннее восстановление популяции Т-регуляторных клеток, обеспечивающих иммунологическую толерантность [24–26]. Применение ПТЦф, впервые внедренное в клиническую практику группой исследователей из университета Johns Hopkins Hospital (США) при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [27], было широко исследовано у взрослых реципиентов как при гаплоидентичной алло-ТГСК, так и при алло-ТГСК от полностью или частично совместимых родственных и неродственных доноров [28]. Накопившиеся за последние несколько лет данные свидетельствуют о том, что эта стратегия может быть успешно применена к детям. Однако представленные результаты единичны, большинство опубликованных исследований на педиатрической когорте пациентов [29–34] каса-

ются результатов алло-ТГСК от гаплоидентичного донора.

Цель исследования – оценить результаты алло-ТГСК от неродственного донора с профилактикой РТПХ с использованием ПТЦф у детей в 1-й и 2-й ремиссии ОМЛ в сравнении с группой исторического контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов 53 впервые выполненных алло-ТГСК от HLA-совместимых ($n = 40$) или частично совместимых (8–9/10) ($n = 13$) неродственных доноров пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет) в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2008 по 2018 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Диагноз ОМЛ устанавливали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2008 и 2016 гг. [35, 36], морфологический вариант – на основании FAB-классификации [37, 38]. Кариотипы пациентов интерпретировали в соответствии с Международной системой номенклатуры цитогенетики человека [39–41]. В исследуемую группу включены 26 пациентов, получивших в качестве профилактики РТПХ циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на дни +3 и +4 в комбинации с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А – 2 (7,7%), такролимус – 24 (92,3%)), mTOR-ингибитором сиролимус – 5 (19,2%) или микофенолата мофетилем (ММФ) – 21 (80,8%). В группу исторического контроля включены 27 пациентов, получивших режим профилактики на основе антитимоцитарного глобулина (АТГ) в комбинации с ингибиторами кальциневрина (такролимус – 5 (18,5%), циклоспорин А – 21 (77,8%)) или mTOR-ингибитором сиролимус – 1 (3,7%) и метотрексатом – 25 (92,6%) или ММФ – 2 (7,4%). Пациенты, получавшие комбинацию АТГ и ПТЦф, а также дети, которым проводилась редукция дозы циклофосфамида ввиду разных причин, были исключены из исследования. Группы сопоставимы по диагнозу, возрасту, статусу заболевания перед алло-ТГСК, соотношению полностью и частично совместимых доноров, источнику гемопоэтических стволовых

клеток, интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК)). Сравнение клинических и трансплантационных характеристик пациентов обеих групп представлены в *таблице 1*.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без рецидива и РТПХ как показателя, отражающего качество жизни и долгосрочную выживаемость без проявлений основного заболевания и осложнений, связанных с РТПХ.

Вторичными конечными точками были общая и безрецидивная выживаемость, трансплантационная летальность, частота острой и хронической РТПХ, частота рецидивов.

Время до приживления было определено как первый из 3 последовательных дней с числом нейтрофилов не менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитов более 1000/мкл в зависимости от того, какое событие наступило раньше.

Острая и хроническая РТПХ оценивались в соответствии с консенсусами MAGIC [42] и NIH [43, 44]. Общую выживаемость, острую и хроническую РТПХ, трансплантационную летальность оценивали как время от трансплантации до события. Событием при оценке трансплантационной летальности считали смерть по любой причине без предшествующего рецидива основного заболевания. Событием при оценке безрецидивной выживаемости считали смерть или рецидив ОМЛ.

Таблица 1

Сравнение клинических и трансплантационных характеристик пациентов обеих групп

Table 1

A comparison of clinical and transplant characteristics of the studied groups

Параметр Parameter	Группа ПТЦф The post-transplant cyclophosphamide (PTC) group	Группа исторического контроля The historical control group	Значение <i>p</i> <i>p</i> -value
1	2	3	4
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number, <i>n</i> (%)	26 (49,1)	27 (50,9)	
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	17 (65,4) 9 (34,6)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,577
Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at the time of diagnosis, years	7,44 (0,48–16,61)	4,97 (0,14–16,86)	0,355
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК, мес Time from diagnosis to allo-HSCT, months	10,5 (6–40)	14,0 (4–45)	0,218
Возраст на момент алло-ТГСК (медиана), годы Median age at the time of allo-HSCT, years	8,62 (0,97–18)	6,55 (1,42–17,76)	0,355
Год проведения алло-ТГСК, медиана (диапазон) Year of allo-HSCT, median (range)	2016 (2013–2018)	2011 (2008–2015)	< 0,001
Длительность наблюдения, медиана (диапазон), мес Median duration of follow-up (range), months	61,5 (31,58–101,55)	112,14 (56,51–164,7)	< 0,001
Диагноз, <i>n</i> (%): Diagnosis, <i>n</i> (%): первичный ОМЛ primary AML вторичный ОМЛ secondary AML	21 (80,8) 5 (19,2)	22 (81,5) 5 (18,5)	1,00
Диагноз по FAB-классификации, <i>n</i> (%): Diagnosis according to the FAB classification, <i>n</i> (%): M0 M1 M2 M4 M5 M6 M7	2 (8,7) 3 (13,0) 3 (13,0) 6 (26,1) 8 (34,8) 1 (4,3) 0 (0,0)	1 (3,7) 4 (14,8) 4 (14,8) 6 (22,2) 7 (25,9) 1 (3,7) 4 (14,8)	0,645
Группа риска на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%): Risk group at the time of diagnosis, <i>n</i> (%): SR IR HR	2 (8,3) 11 (45,8) 11 (45,8)	3 (16,7) 7 (38,9) 8 (44,4)	0,754
Статус на момент алло-ТГСК, <i>n</i> (%): Disease status at the time of allo-HSCT, <i>n</i> (%): ПКГР 1 CCHR 1 ПКГР 2 CCHR 2	21 (80,8) 5 (19,2)	19 (70,4) 8 (29,6)	0,526
HLA-совместимость, <i>n</i> (%): HLA compatibility, <i>n</i> (%): 10/10 9/10 8/10	18 (69,2) 8 (30,8) 0 (0,0)	22 (81,5) 4 (14,8) 1 (3,7)	0,260

1	2	3	4
Несовместимость в HLA-антигенах, <i>n</i> (%): HLA antigen mismatch, <i>n</i> (%): класс 1 class 1 класс 2 class 2 классы 1 и 2 classes 1 and 2	7 (87,5) 1 (12,5) 0 (0)	3 (60) 1 (20) 1 (20)	0,478
Несовместимость по HLA в локусе, <i>n</i> (%): A mismatch at HLA loci, <i>n</i> (%): A B C DRB A/DQ	4 (50) 0 (0,0) 3 (37,5) 1 (12,5) 0 (0,0)	1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	0,487
Несовместимость по ABO, <i>n</i> (%): ABO blood group mismatch, <i>n</i> (%): нет none малая minor большая major комбинированная a combination of major and minor mismatches	8 (30,8%) 4 (15,4%) 9 (34,6%) 5 (19,2)	6 (22,2%) 12 (44,4%) 7 (25,9%) 2 (7,4)	0,130
Донор-женщина для реципиента-мужчины, <i>n</i> (%) Female donor, male recipient, <i>n</i> (%)	8 (30,8)	8 (29,6)	1,000
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%): Conditioning regimen, <i>n</i> (%): МАК MAC РИК RIC	14 (53,8) 12 (46,2)	14 (51,9) 13 (48,1)	1,000
Алкилирующий агент в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%): An alkylating agent in the conditioning regimen, <i>n</i> (%): бусульфан busulfan мелфалан melphalan треосульфан treosulfan нет или другие none or other alkylating agents	14 (53,8) 8 (30,8) 3 (15,4) 1 (3,8)	23 (85,2) 2 (7,4) 1 (3,7) 1 (3,7)	0,023
МАК, <i>n</i> (%): MAC, <i>n</i> (%): бусульфан 12–16 мг/кг + циклофосфамид busulfan 12–16 mg/kg + cyclophosphamide бусульфан 10–16 мг/кг + флударабин busulfan 10–16 mg/kg + fludarabine треосульфан-содержащий treosulfan-based	3 (11,5) 8 (30,8) 3 (11,5)	12 (44,4) 0 (0,0) 2 (7,4)	
РИК, <i>n</i> (%): RIC, <i>n</i> (%): бусульфан 8 мг/кг + циклофосфамид busulfan 8 mg/kg + cyclophosphamide бусульфан 8 мг/кг + флударабин busulfan 8 mg/kg + fludarabine мелфалан + флударабин melphalan+fludarabine бендамустин + флударабин bendamustine+fludarabine FLAG	1 (3,8) 2 (7,7) 8 (30,8) 1 (3,8) 0 (0,0)	0 (0,0) 10 (37) 2 (7,4) 0 (0,0) 1 (3,7)	
Источник гемопоэтических стволовых клеток, <i>n</i> (%): The source of hematopoietic stem cells, <i>n</i> (%): костный мозг bone marrow ПСКК PBSC	14 (53,8) 12 (46,2)	13 (48,1) 14 (51,9)	0,786
Количество CD34 ⁺ -клеток в трансплантате, медиана (диапазон), × 10 ⁶ /кг The median amount of CD34 ⁺ cells in the graft (range), × 10 ⁶ /kg	4,6 (1,7–10,9)	6,00 (1,00–13,2)	0,074
АТГ в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%) Antithymocyte globulin in the conditioning regimen, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	27 (100)	< 0,001
Ингибиторы кальциневрина, <i>n</i> (%): Calcineurin inhibitors, <i>n</i> (%): циклоспорин А cyclosporin A такролимус tacrolimus без ингибиторов кальциневрина no calcineurin inhibitors	2 (7,7) 24 (92,3) 0 (0,0)	21 (77,8) 5 (18,5) 1 (3,7)	
Сиролимус, <i>n</i> (%) Sirolimus, <i>n</i> (%)	5 (19,2)	1 (3,7)	0,100
ММФ, <i>n</i> (%) MMF, <i>n</i> (%)	20 (76,9)	2 (7,4)	< 0,001

1	2	3	4
Метотрексат, <i>n</i> (%) Methotrexate, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	25 (92,6)	< 0,001
Количество препаратов в режиме профилактики РТПХ, <i>n</i> (%): The number of drugs used for GVHD prophylaxis, <i>n</i> (%):			
2	1 (3,8)	0 (0,0)	0,491
3	25 (96,2)	27 (100,0)	
Режим профилактики РТПХ, <i>n</i> : GVHD prophylaxis, <i>n</i> :			
ПТЦф + такролимус PTC + tacrolimus	1	0	
ПТЦф + такролимус + ММФ PTC + tacrolimus + MMF	18	0	
ПТЦф + циклоспорин А + ММФ PTC + cyclosporin A + MMF	2	0	
ПТЦф + такролимус + сиролимус PTC + tacrolimus + sirolimus	5	0	< 0,001
АТГ + циклоспорин А + метотрексат ATG + cyclosporin A + methotrexate	0	21	
АТГ + такролимус + метотрексат ATG + tacrolimus + methotrexate	0	4	
АТГ + такролимус + ММФ ATG + tacrolimus + MMF	0	1	
АТГ + сиролимус + ММФ ATG + sirolimus + MMF	0	1	

Примечание. ПКГР – полная клинико-гематологическая ремиссия; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; FLAG – флударабин, цитарабин.
Notes. PTC – post-transplant cyclophosphamide; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; GVHD – graft-versus-host disease; MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced-intensity conditioning; ATG – antithymocyte globulin; MMF – mycophenolate mofetil; PBSC – peripheral blood stem cells; CCHR – complete clinical and hematological remission; FLAG – fludarabine, cytarabine.

Выживаемость без рецидива и РТПХ была определена как выживаемость без следующих событий: острая РТПХ III–IV степени, хроническая РТПХ средней или тяжелой степени, рецидив заболевания или смерть по любой причине после трансплантации.

МАК было определено как режим, содержащий общую дозу перорального бусульфана более 8 мг/кг или общую дозу внутривенного бусульфана более 6,4 мг/кг. Схемы, содержащие треоосульфат в дозе 42 г/м² или 2 алкилирующих агента, также определяли как МАК. Все остальные режимы определяли как РИК.

Статистический анализ

Для характеристики исследуемых групп использовали методы описательной статистики. Категориальные переменные представлены в виде количества и процентов.

Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и выживаемость без рецидива и РТПХ оценивались методом Каплана–Майера.

Кумулятивная частота использовалась для оценки приживления нейтрофилов, трансплантационной летальности, острой и хронической РТПХ, частоты рецидивов. Конкурирующими рисками были смерть при оценке частоты рецидивов, рецидив при безрецидивной смертности, рецидив заболевания, введение донорских лимфоцитов и отмена иммуносупрессивной терапии до дня +100 для острой РТПХ, введение донорских лимфоцитов для хронической РТПХ. Сравнение групп проводили с использованием критериев Фишера и Хи-квадрат для категориальных переменных, критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных с ненормальным распределением, теста log-rank для выживаемости без рецидива и РТПХ, общей и безрецидивной выживаемости и теста Грея для кумулятивной частоты. Статистический анализ

проводили с помощью табличного редактора Excel 2007 и пакета программного обеспечения R version 4.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана наблюдения составила 61,5 мес (5 лет) в группе ПТЦф и 112 мес (9 лет) в группе исторического контроля ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 2.

Пятилетние общая и безрецидивная выживаемость были выше в группе ПТЦф – 83,3% (95% ДИ 60,9–93,5%) vs 59,3% (95% ДИ 38,6–75,0), $p = 0,0327$ и 76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) vs 48,1% (95% ДИ 28,7–65,2), $p = 0,0198$ соответственно (рисунки 1).

Выживаемость без рецидива и РТПХ была значимо выше в группе ПТЦф по сравнению с группой исторического контроля и составила 76,9% vs 48,1% ($p = 0,0198$) (рисунок 2).

Вероятность приживления ко дню +42, медиана восстановления нейтрофилов и тромбоцитов не отличались между группами: 96,15% (95% ДИ 83,6–99,7) vs 91,5% (95% ДИ 76,6–98,5), $p = 0,452$; 21 (15–33) день vs 19 (12–27) дней, $p = 0,124$; 18 (8–35) vs 16 (7–113), $p = 0,236$ соответственно.

Восстановление лейкоцитов запаздывало в группе ПТЦф: 20 (11–33) дней vs 18 (11–26) дней, $p = 0,044$. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени, III–IV степени ко дню +125, среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ, 2-летней трансплантационной летальности была значимо ниже в группе ПТЦф: 15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) vs 51,8% (95% ДИ 31,9–68,5), $p = 0,004$; 7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) vs 33,3 (95% ДИ 16,8–50,9), $p = 0,026$; 23,4% (95% ДИ 9,5–41,0) vs 58,6% (95% ДИ 33,8–76,8), $p = 0,022$; 3,8% (95% ДИ 0,3–16,4) vs 25,9% (95% ДИ 11,5–43,1), $p = 0,0232$ соответственно (рисунки 3, 4).

Таблица 2
Результаты алло-ТГСК

Table 2
Patient outcomes after allo-HSCT

Анализируемые показатели Analyzed parameters	Группа ПТЦф PTC group	Группа исторического контроля Historical control group	Значение <i>p</i> <i>p</i> -value
Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени ко дню +125 Cumulative incidence of grade II–IV acute GVHD by day +125	15,4% (95% ДИ 4,8–31,5) 15.4% (95% CI 4.8–31.5)	51,8% (95% ДИ 31,9–68,5) 51.8% (95% CI 31.9–68.5)	0,004
Кумулятивная частота острой РТПХ III–IV степени ко дню +125 Cumulative incidence of grade III–IV acute GVHD by day +125	7,7% (95% ДИ 1,3–21,7) 7.7% (95% CI 1.3–21.7)	33,3 (95% ДИ 16,8–50,9) 33.3 (95% CI 16.8–50.9)	0,026
Кумулятивная частота среднетяжелой и тяжелой хронической РТПХ Cumulative incidence of moderate and severe chronic GVHD	23,4% (95% ДИ 9,5–41,0%) 23.4% (95% CI 9.5–41.0%)	58,6% (95% ДИ 33,8–76,8) 58.6% (95% CI 33.8–76.8)	0,022
Двухлетняя трансплантационная летальность Two-year transplant-related mortality	3,8% (95% ДИ 0,3–16,4%) 3.8% (95% CI 0.3–16.4%)	25,9% (95% ДИ 11,5–43,1) 25.9% (95% CI 11.5–43.1)	0,0232
Пятилетняя общая выживаемость Five-year overall survival	83,3% (95% ДИ 60,9–93,5) 83.3% (95% CI 60.9–93.5)	59,3% (95% ДИ 38,6–75,0) 59.3% (95% CI 38.6–75.0)	0,0327
Пятилетняя безрецидивная выживаемость Five-year relapse-free survival	76,9% (95% ДИ 55,7–88,9) 76.9% (95% CI 55.7–88.9)	48,1% (95% ДИ 28,7–65,2) 48.1% (95% CI 28.7–65.2)	0,0198
Выживаемость без рецидива и РТПХ GVHD-free relapse-free survival	57,7% (95% ДИ 36,8–73,9) 57.7% (95% CI 36.8–73.9)	11,1% (95% ДИ 2,81–25,9) 11.1% (95% CI 2.81–25.9)	< 0,001
Двухлетняя кумулятивная частота рецидивов Two-year cumulative incidence of relapse	19,2% (95% ДИ 7,0–36,0) 19.2% (95% CI 7.0–36.0)	22,2% (95% ДИ 9,0–39,0) 22.2% (95% CI 9.0–39.0)	0,733

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Notes. CI – confidence interval

Рисунок 1
Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов

Figure 1
Five-year relapse-free survival

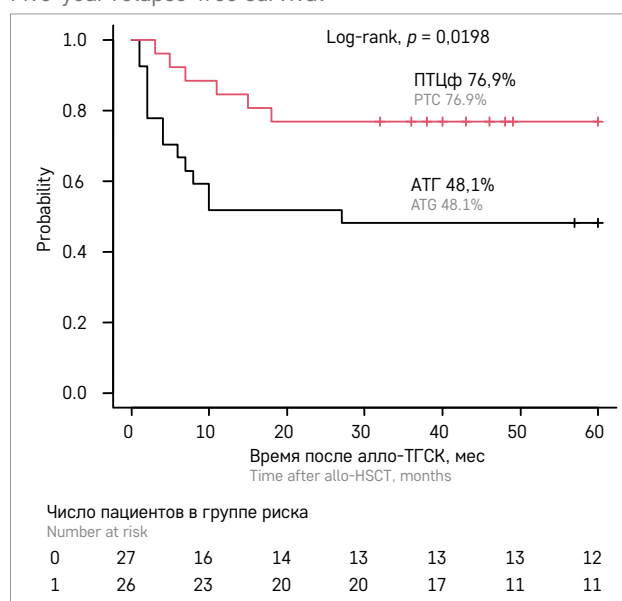
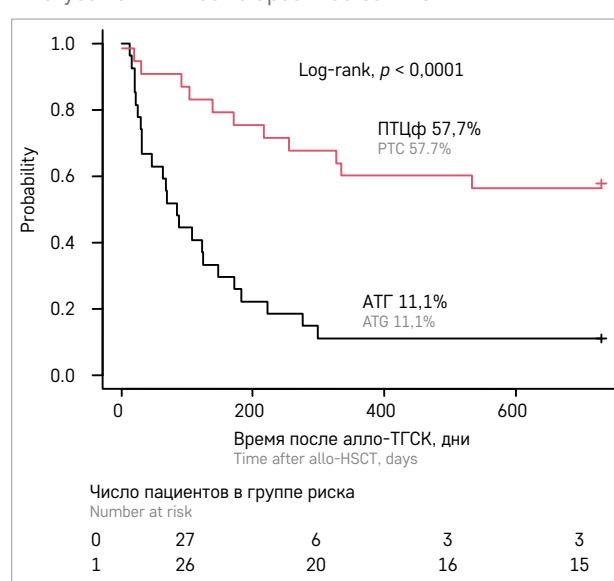


Рисунок 2
Двухлетняя выживаемость пациентов без рецидива и РТПХ

Figure 2
Two-year GVHD-free relapse-free survival



Причины смерти пациентов представлены в таблице 3.

Не было значимых различий в кумулятивной частоте рецидивов между группами: 19,2% (95% ДИ 7,0–36,0) vs 22,2% (95% ДИ 9,0–39,0), $p = 0,733$. (рисунок 5). Летальность, связанная с осложнениями РТПХ, была выше в группе исторического контроля (3,8% vs 18,5%, $p = 0,192$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно рекомендациям рабочей группы EBMT по профилактике и лечению РТПХ, комбинация метотрексата, ингибиторов кальциневрина и АТГ до сих

пор является стандартом для профилактики РТПХ при алло-ТГСК от неродственного донора в большинстве медицинских центров [45]. Тем не менее было проведено несколько исследований, сравнивавших этот режим профилактики с режимами на основе ПТЦф при совместимой и частично совместимой неродственной алло-ТГСК у взрослых реципиентов, демонстрирующих низкий уровень РТПХ с ПТЦф, с минимальным негативным воздействием на приживление, выживаемость без лейкемии и безрецидивную смертность [20, 46, 47]. Недавние сообщения показали более низкую частоту острой РТПХ II–IV степени с ПТЦф у взрослых пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК от совместимых доноров по сравнению с

Рисунок 3
Кумулятивная частота острой РТПХ III–IV степени

Figure 3
Cumulative incidence of grade III–IV acute GVHD

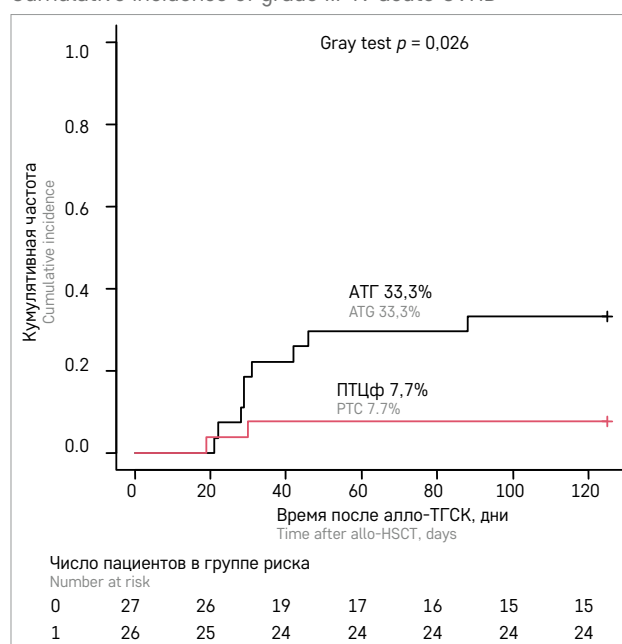


Таблица 3
Причины летальности пациентов после алло-ТГСК

Table 3
Causes of mortality in the patients after allo-HSCT

Параметр Parameter	Группа ПТЦф (n = 26) PTC group (n = 26)	Группа исторического контроля (n = 27) Historical control group (n = 27)
Всего смертей, n (%) Total number of deaths, n (%)	4 (15,39)	11 (40,74)
РТПХ, n (%) GVHD, n (%)	1 (3,85)	5 (18,52)
Инфекция, n (%) Infection, n (%)	0	2 (7,41)
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	3 (11,54)	3 (11,11)
Тромботическая микроангиопатия, n (%) Thrombotic microangiopathy, n (%)	0	1 (3,7)

гаплоидентичными донорами [48, 49]. Nagler и соавт. (2023) недавно опубликовали данные о результатах неродственной алло-ТГСК с ПТЦф у 127 взрослых реципиентов во 2-й ремиссии ОМЛ [50], где показали результаты аналогичные тем, о которых сообщалось ранее у взрослых пациентов с ОМЛ, трансплантированных от неродственного донора в 1-й ремиссии ОМЛ [51]. Авторы предположили, что сходство результатов трансплантации, независимо от того, находится ли пациент в 1-й или 2-й ремиссии ОМЛ, может говорить об уникальных биологических свойствах ПТЦф и указывать на то, что при алло-ТГСК с ПТЦф эффект «трансплантат против лейкоза» не угнетается, несмотря на снижение частоты РТПХ, что позволяет преодолеть негативное влияние статуса заболевания на исход алло-ТГСК.

Рисунок 4
Кумулятивная частота хронической РТПХ II–III степени

Figure 4
Cumulative incidence of grade II–III chronic GVHD

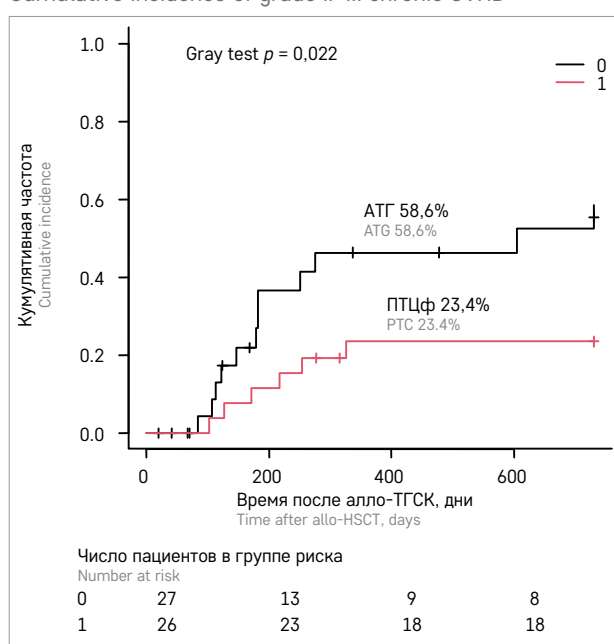
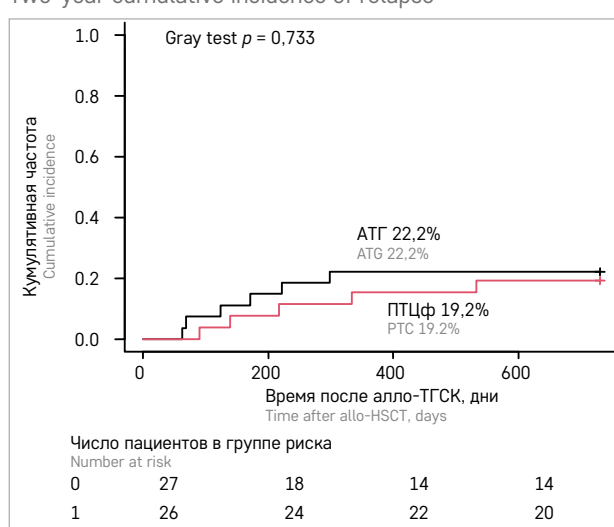


Рисунок 5
Двухлетняя кумулятивная частота рецидивов

Figure 5
Two-year cumulative incidence of relapse



В нескольких опубликованных ранее исследованиях ПТЦф при алло-ТГСК участвовали как дети, так и взрослые, однако педиатрические пациенты были в меньшинстве и не анализировались отдельно [21, 52]. Наряду с этим в одной из работ анализировали результаты алло-ТГСК с ПТЦф у детей с незлокачественными заболеваниями [53].

Из опубликованных работ известно о безопасности и эффективности ПТЦф у пациентов детского возраста и молодых взрослых, получавших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, данные о безопасности и эффективности ПТЦф после неродственной алло-ТГСК у педиатрических пациентов с

ОМЛ к настоящему времени сводятся к единственной опубликованной работе Sheikh и соавт. [54], где на примере 3 клинических случаев была продемонстрирована возможность применения ПТЦф после HLA-совместимых родственных/неродственных алло-ТГСК у детей с ОМЛ высокого риска, у которых перед алло-ТГСК развились тяжелые респираторные инфекции. Все 3 пациента перенесли алло-ТГСК, достигли приживления трансплантата и на момент публикации были живы без признаков острой или хронической РТПХ, однако срок наблюдения при этом составил всего 6 мес.

В нашей работе на большей выборке пациентов с ОМЛ и сопоставимым статусом заболевания мы продемонстрировали преимущества профилактики РТПХ на основе ПТЦф в выживаемости без рецидива и РТПХ, частоте острой и хронической РТПХ, безрецидивной смертности. Общая и безрецидивная выживаемость в исследовании также были выше в группе, получившей профилактику РТПХ на основе ПТЦф. Наш анализ в целом подтверждает ранее опубликованные данные во взрослой когорте пациентов. Так, Cooreg и соавт. (2021) ретроспективно сравнили HLA-совместимые и частично совместимые алло-ТГСК с ПТЦф и классической профилактикой РТПХ. Результаты показали, что частота острой РТПХ III–IV степени составила 6,1% и 19,5% в группе ПТЦф и без него соответственно, 3-летняя безрецидивная смертность составила 9,3% и 36,2% соответственно [55]. С другой стороны, на основании результатов ретроспективного исследования EBMT Brissot и соавт. (2021), сравнивших исходы первой алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора с ПТЦф и АТГ у пациентов в 1-й ремиссии ОМЛ, не выявлено существенных различий в частоте острой РТПХ II–IV степени, распространенной хронической РТПХ, частоте рецидивов и выживаемости между 2 группами [51].

Одним из важных аспектов является влияние профилактики РТПХ с помощью ПТЦф на риск рецидива ОМЛ. В нескольких исследованиях отмечено, что применение ПТЦф не приводило к повышению частоты рецидивов [20, 55–57]. В нашем исследовании также не было отмечено значимых различий в частоте рецидивов между 2 группами. По сравнению с исторической когортой пациентов, получавших профилактику РТПХ с АТГ, в группе ПТЦф наблюдали преимущество в общей выживаемости, которое, по-видимому, было связано со снижением трансплантационной летальности, в первую очередь за счет снижения смертности вследствие РТПХ.

По данным нашего анализа, режим профилактики РТПХ не оказывал существенного влияния на вероятность первичного неприживления трансплантата и сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов, тогда как в некоторых ранее опубликованных работах было показано, что восстановление нейтрофилов и/или тромбоцитов запаздывало в группе пациентов, получавших ПТЦф, по сравнению с классической профилактикой РТПХ [19, 20, 51, 56, 57].

Нельзя также полностью исключить влияние на выживаемость пациентов и трансплантационную летальность периода (по годам) проведения алло-ТГСК и улучшения со временем сопроводительной терапии.

Существенным ограничением нашего исследования является отсутствие сравнительных данных о сроках иммунологической реконституции после применения ПТЦф и АТГ после алло-ТГСК от неродственного донора у детей с ОМЛ, что было связано с ретроспективным характером исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПТЦф у детей с ОМЛ после алло-ТГСК от неродственного донора – многообещающий вариант профилактики РТПХ. По сравнению с профилактикой РТПХ на основе АТГ ПТЦф обеспечивает лучший контроль острой и хронической РТПХ, преимущества в общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости, свободной от рецидива и РТПХ, демонстрирует низкую трансплантационную летальность, не повышая при этом частоту первичного неприживления трансплантата и рецидивов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Borovkova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0205-5529>
Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>
Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Slesarchuk O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6007-3899>
Moiseev I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Pui C.-H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551–65.
2. Puumala S.E., Ross J.A., Aplenc R., Spector L.G. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 728–33.
3. Doherty E.E., Redell M., Sasa G., Yassin K., John T.D., Craddock J., et al. Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Contemporary Era. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 2056. DOI: 10.1182/blood-2019-131131
4. Boyiadzis M., Arora M., Klein J.P., Hassebroek A., Hemmer M., Urbano-Ispizua A., et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7,489 patients after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2020–8.
5. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3
6. Inagaki J., Moritake H., Nishikawa T., Hyakuna N., Okada M., Suenobu S.I., et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health Consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1973–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.025
7. Kato M., Kurata M., Kanda J., Kato K., Tomizawa D., Kudo K., et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 68–75. DOI: 10.1038/s41409-018-0221
8. Lawitschka A., Lucchini G., Strahm B., Dalle J.H., Balduzzi A., Gibson B., et al.; European Society for Blood, Marrow Transplantation (EBMT) Pediatric Diseases Working Party. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020; 33 (7): 762–72. DOI: 10.1111/tri.13601
9. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062–8.
10. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., Andresen S., Rybicki L., Kuczkowski E., Kalaycio M. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 621–5.
11. Davies S.M., Wang D., Wang T., Arora M., Ringden O., Anasetti C., et al. Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 360–6.
12. Eapen M., Horowitz M.M., Klein J.P., Champlin R.E., Loberiza F.R. Jr, Ringden O., Wagner J.E. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22 (24): 4872–80.
13. Faraci M., Caviglia I., Biral E., Morreale G., Giardino S., Garbarino L., et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant* 2012; 16 (8): 887–93.
14. Giebel S., Giorgiani G., Martinetti M., Zecca M., Maccario R., Salvaneschi L., et al. Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively matched for HLA class I and II alleles with high-resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (11): 987–93.
15. Gatz E., Reddy P., Choi S.W. Prevention and Treatment of Acute GVHD in Children, Adolescents and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (5): e110–2. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.004
16. Luznik L., Bolanos-Meade J., Zahurak M., Chen A.R., Smith B.D., Brodsky R., et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010; 115: 3224–30.
17. Kanakry C.G., Tsai H.L., Bolanos-Meade J., Smith B.D., Gojo I., Kanakry J.A., et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014; 124: 3817–27.
18. Holtick U., Chemnitz J.M., Shimabukuro-Vornhagen A., Theurich S., Chakrapurakal G., Krause A., et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2016; 96: 27–35.
19. Пирогова О.В., Моисеев И.С., Бабенко Е.В., Слесарчук О.А., Паина О.В., Бондаренко С.Н. и др. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антилимфоцитарного глобулина или циклофосфамида. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2016; 9 (4): 391–7. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-391-397
20. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood

- stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1037–42.
21. Mielcarek M., Furlong T., O'Donnell P.V., Storer B.E., McCune J.S., Storb R., et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016; 127: 1502.
 22. Ruggeri A., Labopin M., Bacigalupo A., Afanasyev B., Cornelissen J.J., Elmaagacli A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol* 2018; 11 (1): 40. DOI: 10.1186/s13045-018-0586-4
 23. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. *Eur J Haematol* 2018; 100 (5): 395–402. DOI: 10.1111/ejh.13030
 24. Kanakry C.G., Coffey D.G., Towlerton A.M., Vulic A., Storer B.E., Chou J., et al. Origin and evolution of the T cell repertoire after posttransplantation cyclophosphamide. *JCI Insight* 2016; 1 (5): e86252.
 25. Wachsmuth L.P., Patterson M.T., Eckhaus M.A., Venzon D.J., Gress R.E., Kanakry C.G. Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest* 2019; 129 (6): 2357–73.
 26. Nunes N.S., Kanakry C.G. Mechanisms of Graft-versus-Host Disease Prevention by Post-transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding. *Front Immunol* 2019; 10: 2668. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02668
 27. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Leffell M.S., Zahurak M., et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: 641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005
 28. Nakamae H. Systematic overview of HLA-matched allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2022; 116: 465–81. DOI: 10.1007/s12185-022-03428-3
 29. Saglio F., Berger M., Spadea M., Pesolano R., Carraro F., Barone M., et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transpl* 2021; 56: 586–95. DOI: 10.1038/s41409-020-01063-2
 30. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y., Chen A., Cooke K., Gampert C., et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv* 2020; 4: 3913–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001648
 31. Ruggeri A., Galimard J.E., Paina O., Fagioli F., Tbakhi A., Yesilipek A., et al. Outcomes of Unmanipulated Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transpl Cell Ther* 2021; 27: 424.e1–9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.016
 32. Tannumsaeung S., Anurathapan U., Pakakasama S., Pongpicha P., Songdej D., Sirachainan N., et al. Effective T-cell replete haploidentical stem cell transplantation for pediatric patients with high-risk hematologic disorders. *Eur J Haematol* 2023; 110 (3): 305–12. DOI: 10.1111/ejh.13906
 33. AlSaedi H., Mohammed R., Siddiqui K., Al-Ahmari A., AlSaud B., Almousa H., et al. HLA-haploidentical donor transplants with post-transplant cyclophosphamide in children with primary immune deficiency disorders. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57 (4): 668–70. DOI: 10.1038/s41409-022-01589-7
 34. Uygun V., Karasu G., Yalçın K., Öztürkmen S., Daloğlu H., Çelen S.S., et al. Timing of Initiation of Calcineurin Inhibitors in Pediatric Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Effects on Survival, Relapse, and Cytokine Release Syndrome. *Acta Haematol* 2022; 145 (4): 362–70. DOI: 10.1159/000521211
 35. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114 (5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
 36. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
 37. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
 38. Buga Corbu V., Glück A., Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *J Med Life* 2014; 7 (2): 291–5.
 39. Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature: Karger; 2009.
 40. McGovan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (eds.). *ISCN 2016 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Karger; 2016.
 41. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. *Cytogenet Genome Res* 2021; 161 (5): 223–4. DOI: 10.1159/000516654
 42. Harris A.C., Young R., Devine S., Hogan W.J., Ayuk F., Bunworsate U., et al. International, multicenter standardization of acute

- graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 4–10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001
43. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56.
 44. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
 45. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7 (2): e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X
 46. Lee M.W., Yeon S.H., Seo W.H., Ryu H., Lee H.J., Yun H.J., et al. A comparison of post-transplantation cyclophosphamide versus antithymocyte-globulin in patients with hematological malignancies undergoing HLA-matched unrelated donor transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (34): e21571. DOI: 10.1097/MD.00000000000021571
 47. Bailén R., Kwon M., Pascual-Cascón M.J., Ferrà C., Sanz J., Gallardo-Morillo A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. *Ann Hematol* 2021; 100 (2): 541–53. DOI: 10.1007/s00277-020-04317-7
 48. Sanz J., Galimard J.-E., Labopin M., Afanasyev B., Angelucci E., Ciceri F., et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: A comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 46. DOI: 10.1186/s13045-020-00882-6
 49. Bailén R., Pascual-Cascón M.J., Guerreiro M., Lopez-Corral L., Chinea A., Bermudez A., et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide After HLA Identical Compared to Haploidentical Donor Transplant in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of GETH-TC. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 204.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.01.020
 50. Nagler A., Labopin M., Swoboda R., Kulagin A., Labussière-Wallet H., Rovira M., et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia (AML) in second complete remission (CR2) transplanted from unrelated donors with post-transplant cyclophosphamide (PTCy). A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2023. DOI: 10.1038/s41409-023-01940-6
 51. Brissot E., Labopin M., Moiseev I., Cornelissen J.J., Meijer E., Van Gorkom G., et al. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors. *J Hematol Oncol* 2020; 13 (1): 87. DOI: 10.1186/s13045-020-00923-0
 52. Luznik L., Fuchs E.J., Chen A.R., Kaup M., Bright E.C., Bolanos-Meade J., et al. Post-transplantation high-dose cyclophosphamide (Cy) is effective single agent GVHD prophylaxis that permits prompt immune reconstitution after myeloablative HLA matched related and unrelated bone marrow transplantation (BMT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 4.
 53. Bykova T.A., Borovkova A.S., Osipova A.A., Ovechkina V.N., Paina O.V., Kozhokar P.V., et al. Acute GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for non-malignant disorders. *Cell Ther Transplant* 2018; 1. [Electronic resource] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/acute-gvhd-prophylaxis-with-post-transplant-cyclophosphamide-after-hematopoietic-stem-cell-transplantation-hsct-for-non-malignant>. (Access 03.04.2023)
 54. Sheikh I.N., Alqahtani S., Ragoonanan D., Tewari P., Petropoulos D., Mahadeo K.M., et al. Post-Transplant Cyclophosphamide after Matched Sibling and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (15): 8748. DOI: 10.3390/ijms23158748
 55. Cooper D.L., Manago J., Patel V., Schaar D., Krimmel T., McGrath M.K., et al. Incorporation of posttransplant cyclophosphamide as part of standard immunoprophylaxis for all allogeneic transplants: a retrospective, single institution study. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (5): 1099–105. DOI: 10.1038/s41409-020-01144-2
 56. Bailén R., Kwon M., Pascual-Cascón M.J., Ferrà C., Sanz J., Gallardo-Morillo A., et al. Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. *Ann Hematol* 2021; 100 (2): 541–53. DOI: 10.1007/s00277-020-04317-7
 57. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N., Vitek A., Afanasyev B., Hilgendorf I., et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood* 2019; 134 (11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53

Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей

Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.В. Паина, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, А.А. Осипова, С.В. Рябенко, Д.В. Козлов, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Цветкова Любовь Александровна,
врач-гематолог отделения трансплантации
костного мозга для детей №1
НИИ детской онкологии, гематологии и
трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: tsvetluibov@mail.ru

Потеря пациент-специфичного HLA-гаплотипа на поверхности бластной популяции является одним из способов «ускользания» опухоли из-под иммунного надзора донорских клеток. Данный феномен наблюдается примерно в 30% случаев рецидивов онкогематологических заболеваний после частично несовместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В данном исследовании впервые проанализирована большая когорта педиатрических пациентов ($n = 80$) с рецидивами острого миелоидного (ОМЛ) и острого лимфобластного (ОЛЛ) лейкозов после аллогенной ТГСК с помощью метода STR (анализ высокополиморфных микросателлитных маркеров) по 6 маркерам HLA-гаплотипа. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Потеря гетерозиготности в рецидиве наблюдалась у 18/80 (22%) пациентов с различными вариантами острых лейкозов: у 8/44 (18%) пациентов с В-клеточным ОЛЛ, у 4/10 (40%) – с Т-клеточным ОЛЛ, у 6/25 (24%) – с ОМЛ. Все случаи рецидивов с потерей HLA-гаплотипа были обнаружены у пациентов после гаплогенной ТГСК и развивались позднее, чем рецидивы без потери HLA-гаплотипа (медиана 8,8 мес против 6,2 мес, $p = 0,043$). Среди пациентов, получивших гаплогенную ТГСК ($n = 61$), был проведен анализ факторов, влияющих на риск потери HLA-гаплотипа в рецидиве заболевания. Факторами, ассоциированными с повышенным риском генетической потери HLA-гаплотипа, стали: в группе пациентов с ОМЛ ($n = 17$) – количество линий предшествующей терапии, в группе пациентов с ОЛЛ ($n = 44$) – наличие острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина», $p = 0,008$ и $p = 0,015$ соответственно. Рецидив после повторной аллогенной ТГСК у 4/5 (80%) пациентов был ассоциирован с потерей HLA-гаплотипа, $p = 0,008$. Прогноз пациентов с потерей HLA-гаплотипа был крайне неблагоприятным. Общая выживаемость от момента рецидива при медиане наблюдения 6 мес составила 22% в группе с потерей HLA-гаплотипа и 37% в группе без потери HLA-гаплотипа. Медиана общей выживаемости – 4,5 мес (95% доверительный интервал 3–NA) и 10,3 мес (95% доверительный интервал 5,7–16,1) соответственно, $p = 0,063$. Наилучшую выживаемость среди пациентов с потерей гаплотипа имели дети, прошедшие повторную аллогенную ТГСК со сменой донора. Таким образом, потеря HLA-гаплотипа в педиатрической когорте пациентов с острыми лейкозами имеет большое значение для определения прогноза и дальнейшей терапевтической стратегии при рецидиве заболевания, что требует введения данного тестирования в стандартное обследование пациентов после частично несовместимой аллогенной ТГСК.

Ключевые слова: гаплогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, острый лейкоз, рецидив, потеря HLA

Цветкова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 44–53. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53

The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 30.03.2023

Accepted 20.04.2023

L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.V. Paina, O.S. Epifanovskaya, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, Zh.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, A.A. Osipova, S.V. Ryabenko, D.V. Kozlov, T.L. Gindina, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

The loss of a patient-specific HLA haplotype on the surface of the blast cell population is one of the ways a tumor can evade the immune surveillance of donor cells. This phenomenon is observed in approximately 30% of relapses in patients with hematologic malignancies who underwent partially mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In this study, for the first time, a large cohort of pediatric patients ($n = 80$) with relapsed acute myeloid (AML) or acute lymphoblastic (ALL) leukemia after allogeneic HSCT was analyzed with the help of the STR method (highly-polymorphic microsatellite marker analysis) using 6 HLA haplotype markers. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Loss of heterozygosity (LOH) was observed in 18/80 (22%) relapsed patients with various types of acute leukemia: out of these, 8/44 (18%) patients had B-cell ALL, 4/10 (40%) patients – T-cell ALL and 6/25 (24%) patients – AML. All relapses with LOH were observed in patients who had undergone haploidentical HSCT, and were found to occur later than relapses without loss of the HLA haplotype (median time to relapse: 8.8 months vs 6.2 months, $p = 0.043$). In the patients treated with haploidentical HSCT ($n = 61$), we assessed factors increasing the risk of LOH at relapse. The number of previous therapy lines in the patients with AML ($n = 17$) and acute or chronic graft-versus-host disease in the patients with ALL ($n = 44$) were associated with an increased risk of genetic loss of the HLA haplotype ($p = 0.008$ and $p = 0.015$ respectively). A relapse following the second allogeneic HSCT was associated with LOH in 4/5 (80%) patients, $p = 0.008$. The prognosis of the patients with LOH was extremely poor. At a median follow-up of 6 months, the overall survival from relapse was 22% in the LOH group and 37% in the non-LOH group. The median overall survival was 4.5 months (95% confidence interval 3–NA) and 10.3 months (95% confidence interval 5.7–16.1) respectively, $p = 0.063$. Among the patients with LOH, the best survival rates were observed in those who had undergone a repeat allogeneic HSCT from a different donor. Thus, the analysis of LOH is an important tool for determining the prognosis and further treatment in pediatric patients with acute leukemias. We strongly recommend that this diagnostic test should be included into standard testing of patients after partially-mismatched allogeneic HSCT.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, children, acute leukemia, relapse, HLA loss

Tsvetkova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 44–53.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важнейшей терапевтической опцией для детей с острыми лейкозами, результат которой во многом зависит от иммуноадаптивного эффекта клеток донора и связанной с ним реакции «трансплантат против лейкоза». Рецидивы, возникающие после алло-ТГСК, обусловлены механизмами «ускользания» опухоли от иммунного контроля, один из которых представлен утратой гетерозиготности генов HLA I и II классов клетками лейкоэмической популяции [1]. HLA-гаплотип – совокупность генов HLA, расположенных в регионе короткого плеча 6-й хромосомы (6p21). Потеря участка 6-й хромосомы в области, кодирующей HLA, приводит к полной или частичной утрате отцовского или материнского гаплотипа, в результате чего нарушается презентация опухолевых антигенов. Наиболее подробно данный механизм изучен при солидных опухолях [2].

При острых лейкозах данный феномен впервые был описан L. Vago и соавт. (2009) у взрослых пациентов с миелоидными неоплазиями после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) [3]. В дальнейшем участие данного механизма было показано при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора [4] и полностью совместимого донора [5, 6].

Генетическая потеря пациент-специфичного HLA-гаплотипа клетками бластной популяции характерна как для миелоидных, так и для лимфо-

идных неоплазий и обнаруживается примерно в 30% случаев рецидивов после алло-ТГСК от не полностью совместимого донора [7–9].

Опубликованные исследования, касающиеся изучения роли изменения HLA-гаплотипа в развитии рецидива при ОМЛ и ОЛЛ включают в основном пациентов взрослого возраста или смешанные группы. У детей феномен потери гетерозиготности HLA-гаплотипа широко не изучен. Отдельно описаны 2 случая потери HLA-гаплотипа у детей с В-клеточным ОЛЛ (В-ОЛЛ) после гапло-ТГСК с применением TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции [10]: потеря HLA II класса у 12-летнего пациента с В-ОЛЛ после повторной гапло-ТГСК и потеря HLA II класса у ребенка с младенческим В-ОЛЛ после гапло-ТГСК [7].

Важность изучения потери HLA-гаплотипа обусловлена необходимостью выбора оптимальной стратегии ведения рецидива после алло-ТГСК. В случае утраты HLA-гаплотипа иммуноадаптивная терапия с включением инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ), а также повторная алло-ТГСК от того же донора, вероятно, не будут эффективны.

Для определения потери HLA-гаплотипа используются методы, оценивающие донорский химеризм реципиента в целом, и методы HLA-типирования. Из них раньше всего появились методы визуальной детекции: SSP (Sequence-Specific Primer) и SSO (Sequence-Specific Oligonucleotide). Первый основан на амплификации конкретных аллелей HLA с помощью сиквенс-специфичных праймеров и

Correspondence:

Lyubov A. Tsvetkova, a hematologist at the Pediatric Bone Marrow Transplantation Department №1 at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: Leo Tolstoy St. 6/8, St. Petersburg 197022, Russia
E-mail: tsvetluibov@mail.ru

оценкой результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью гель-электрофореза низкого разрешения. Второй включает амплификацию интересующих локусов HLA в мультиплексной ПЦР с последующей гибридизацией флуоресцентномеченых олигонуклеотидов специфичной последовательности к амплифицированным фрагментам HLA. Однако в последнее время данные методики теряют популярность по причине низкой чувствительности и заменяются цифровыми методами – HLA-типирование генов I и II классов методом секвенирования по Сэнгеру, секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) [11].

Для выявления потери HLA-гаплотипа также используется комбинация метода SNP-array (SNP – single nucleotide polymorphism) и анализа CNV (copy number variation). С помощью одновременного исследования большого числа однонуклеотидных замен по всему геному данный способ позволяет выявлять потерю генов HLA и протяженность делетированного региона. Однако из-за трудоемкости выполнения и дороговизны данный метод не получил широкого распространения в клинических лабораториях [11].

На сегодняшний день широкое распространение получил метод определения потери HLA-гаплотипа с помощью исследования коротких tandemных повторов STR (short tandem repeat) на хромосоме 6p и донорского химеризма в целом. Метод основан на амплификации участков генома, несущих повторяющуюся последовательность из 1–6 нуклеотидов. Аллели STR различаются длиной повторяющегося фрагмента. Микросателлиты обнаружены по всему геному, включая хромосому 6p. Данный метод считается «золотым стандартом» для определения уровня донорского химеризма. Анализ потери HLA-гаплотипа осуществляется с помощью капиллярного гель-электрофореза [12]. Данная методика используется для определения потери HLA-гаплотипа при солидных опухолях [13].

Определение потери гаплотипа HLA и уровня донорского химеризма также возможно при помощи метода количественной ПЦР. Существуют коммерческие наборы, включающие маркеры на хромосоме 6p в локусах HLA-A, HLA-C и DPB1 (KMRtype и KMRtrack, GenDx, Нидерланды). В их основе лежит реакция аллель-дискриминационной ПЦР в режиме реального времени. За счет использования флуоресцентномеченных зондов, которые комплементарны специфичным вариантам SNP или InDel (insertion/deletion), достигаются высокие показатели чувствительности и специфичности, что позволяет выявлять микрохимеризм и ранний рецидив [14].

Следующим шагом в развитии методов определения потери HLA-локусов стало применение NGS. Основным преимуществом данного метода считается универсальность. NGS позволяет выявлять широкий

спектр генетических нарушений, в том числе уровень донорского химеризма и HLA-статус [8].

Для выполнения текущего исследования был разработан диагностический тест, который исследует 6 различных STR-маркеров, расположенных на различных участках короткого плеча 6-й хромосомы (D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291).

В работе впервые продемонстрирован анализ потери гетерозиготности HLA-гаплотипа методом STR у детей с рецидивами ОМЛ и ОЛЛ после алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективный анализ включены 80 пациентов (42 мальчика и 38 девочек) с морфологически подтвержденным костномозговым рецидивом заболевания после проведенной алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой. Пациенты имели следующие диагнозы: В-ОЛЛ ($n = 44$), Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) ($n = 10$), острый лейкоз со смешанным фенотипом – Т/миело ($n = 1$), ОМЛ ($n = 25$). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Медиана возраста на момент проведения алло-ТГСК составила 8 лет (диапазон 3 месяца – 20 лет). Пять (6%) пациентов были включены в исследование после повторной алло-ТГСК. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) на основе бусульфана проведен 47 (59%) пациентам: бусульфан 10–16 мг/кг + флударабин 150 мг/м² – 34 больным, бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг – 2 детям, бусульфан 12 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг + цитарабин 8000 мг/м² + ломустин 120 мг/м² – 11 пациентам. МАК со сниженной токсичностью на основе треоосульфана проведен 10 (12,5%) пациентам: треоосульфан 42 г/м² + флударабин 150 мг/м² + тиотепа 10 мг/кг – 5 детям, треоосульфан 42 г/м² + циклофосфамид 80 мг/кг – 2 больным, треоосульфан 36 г/м² + флударабин 150 мг/м² – 3 пациентам. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз проведен 24 (30%) пациентам: флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м² – 21 больному, бусульфан 8 мг/кг + флударабин 150 мг/м² – 2 пациентам. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе циклофосфамида на дни +3, +4 в дозе 50 мг/кг использовали у 71 (89%) пациента, на основе моноклональных антител с применением технологии TCR $\alpha\beta$ /CD19⁺-деплеции – у 3 (4%), серопротекцию – у 2 (2,5%). Гаплогенотипирование родственных доноров было у 61 (76%) больного, родственник совместимый донор – у 6 (7,5%), неродственный совместимый донор – у 11 (14%), неродственный частично совместимый донор 9/10 –

у 2 (2%) (mismatch в локусе В у 1 пациента, в локусе DRB1 у 1 больного). Медиана уровня донорского химеризма на момент включения пациентов в исследование составила 20–30% (0–90%). Развитие изолированного костномозгового рецидива заболевания отмечено у 67 (84%) пациентов, комбинированного рецидива с вовлечением костного мозга + экстрамедуллярное поражение (нейролейкоз – 4, мягкие ткани – 5, тестикулы – 1, сочетанное поражение – 3) – у 13 (16%) больных. Медиана количества бластов в костном мозге на момент рецидива – 37% (6–93%).

Для включенных в исследование пациентов в ДНК-банке лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были отобраны образцы ДНК, выделенные из ядро-содержащих клеток костного мозга в рецидиве заболевания. У 6 пациентов в качестве материала была использована ДНК, выделенная из сортированной бластной популяции. Также были отобраны образцы ДНК, выделенные из периферической крови реципиентов перед алло-ТГСК, и образцы ДНК доноров. Для определения потери HLA-локусов использовали сравнение высокополиморфных микросателлитных маркеров (STR), локализованных на 6-й хромосоме, в пробах пациента до трансплантации и в рецидиве.

Методика включала в себя следующие этапы:

1. Выделение геномной ДНК из клеточного материала пациента с помощью набора «К-сорб» (НПК «Синтол», Россия).

2. Амплификация анализируемых участков STR геномной ДНК с использованием 6 STR-маркеров: D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291 (рисунк 1).

3. Определение длины исследуемых фрагментов методом капиллярного электрофореза на приборе ABI PRISM 3130 (Thermo Fisher Scientific, США).

4. Анализ потери HLA-локусов при помощи сравнения электрофореграмм амплифицированных STR-фрагментов. Положительный ответ теста «Потеря HLA-локусов» определялся как отсутствие аллеля хотя бы одного из маркеров STR. В случае амплификации всех специфических фрагментов тест «Потеря HLA-локусов» считался отрицательным.

Основными задачами исследования стали: анализ факторов риска, ассоциированных с потерей HLA-гаплотипа в рецидиве заболевания, сравнительный анализ общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости пациентов с потерей гетерозиготности генов HLA и без нее. Время ОВ рассчитывали от момента рецидива до смерти, повторной алло-ТГСК или последнего контакта. Оценку БРВ проводили от момента рецидива до прогрессии, следующего рецидива или последнего контакта.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программах SPSS Statistics v.26 и R v.4.2. Однофакторный анализ проводился с помощью точного критерия Фишера, критерия χ^2 и U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ ОВ и БРВ – с помощью метода Каплана-Майера и long-rank-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потеря гетерозиготности по генам HLA была обнаружена у 18/80 (22%) пациентов: 8/44 (18%) – с В-ОЛЛ, 4/10 (40%) – с Т-ОЛЛ, 6/25 (24%) – с ОМЛ. У 13/18 (72%) пациентов обнаружена потеря гетерозиготности по генам HLA I класса, у 5/18 (28%) – по генам HLA I и II классов. После первой алло-ТГСК потеря гетерозиготности генов HLA была обнаружена у 14/75 (18%) пациентов.

После повторной алло-ТГСК частота потери HLA-гаплотипа была выше и наблюдалась у 4/5 (80%) больных, $p = 0,008$. Пациентам с детектированной потерей гетерозиготности после повторной алло-ТГСК также был проведен ретроспективный анализ потери HLA-гаплотипа после первой алло-ТГСК. Примечательно, что на момент выполнения повторной алло-ТГСК у данных пациентов не отмечали генетической потери гетерозиготности генов HLA.

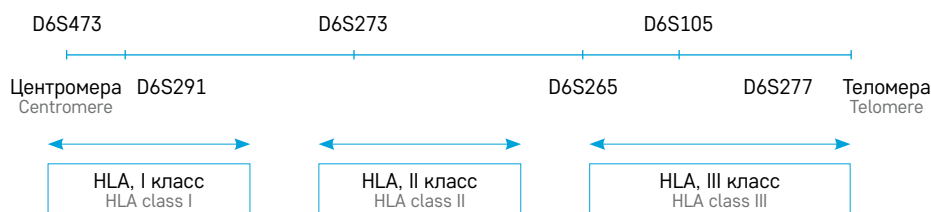
Все случаи потери гетерозиготности генов HLA были обнаружены после гапло-ТГСК. В связи с этим дальнейший сравнительный анализ факторов риска и выживаемости был проведен для пациентов после гапло-ТГСК ($n = 61$). Рецидивы с потерей HLA-гаплотипа возникали позже по времени по сравнению

Рисунок 1

Амплификация анализируемых участков STR геномной ДНК с использованием 6 STR-маркеров: D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291

Figure 1

Amplification of the analyzed STR regions of genomic DNA using 6 STR markers: D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291



с «классическим» типом рецидива (без потери гетерозиготности генов HLA). Медиана времени развития рецидива с потерей HLA-гаплотипа составила 8,8 (2–63) мес после гапло-ТГСК, без потери HLA-гаплотипа – 6,2 (1–30) мес, $p = 0,043$ (рисунок 2). Тем не менее было зафиксировано 3 случая развития раннего рецидива с потерей HLA-гаплотипа (в течение 6 мес после алло-ТГСК).

Анализ факторов риска рецидива с потерей гетерозиготности генов HLA у детей после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Следующей задачей было оценить взаимосвязь клинических факторов с риском развития рецидива с потерей генов HLA. Для этого мы разделили пациентов на 2 группы: рецидив с потерей гетерозиготности по генам HLA и без нее (классический тип рецидива). Отдельно был проведен анализ в группе пациентов с ОЛЛ и ОМЛ. Оценке подлежали следующие клинические характеристики: пол пациента, пол донора, ABO-несовместимость, статус заболевания на момент выполнения алло-ТГСК, число линий предшествующей терапии, режим кондиционирования, клеточность трансплантата по CD34⁺/кг, CD3⁺/кг, степень несовместимости по числу локусов HLA-генов, возникновение РТПХ до или в момент развития рецидива, персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) после алло-ТГСК.

Для группы пациентов с диагнозом ОЛЛ была выявлена взаимосвязь клинически значимых форм РТПХ (острая + хроническая) и отдельно хронической РТПХ с риском развития потери гетерозиготности генов HLA, $p = 0,015$ и $p = 0,05$ соответственно.

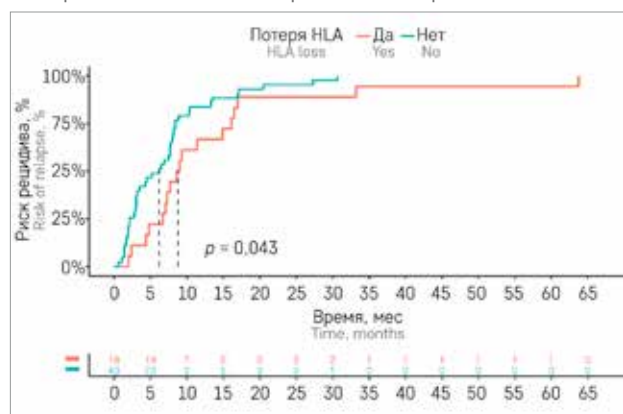
Для пациентов с ОМЛ фактором, ассоциированным с потерей гетерозиготности генов HLA в

Рисунок 2

Кумулятивный риск развития рецидива с потерей гетерозиготности генов HLA и без нее у пациентов после гапло-ТГСК

Figure 2

Cumulative risk of relapse with/without loss of heterozygosity of HLA genes in the patients after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT)



рецидиве, стало большее число линий предшествующей терапии, включая предшествующую алло-ТГСК. Медиана линий терапии составила 6 при рецидиве с потерей HLA-гаплотипа против 3 при классическом рецидиве ($p = 0,008$) (таблица).

Прогностическое значение потери гетерозиготности генов HLA у детей в рецидиве после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Проведен сравнительный анализ ОВ и последующей БРВ 61 пациента с первым рецидивом после гапло-ТГСК, из них 18 (29%) имели зафиксированную потерю гетерозиготности генов HLA, 43 (71%) не имели потери гетерозиготности генов HLA. При медиане наблюдения 6 (0,1–68) мес БРВ с момента первого рецидива до прогрессии/следующего рецидива заболевания значимо не различалась между группами и составила 16% в группе с потерей HLA-гаплотипа и 23% в группе без потери HLA-гаплотипа. Медиана БРВ составила 1,7 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 1–NA) в группе с потерей HLA-гаплотипа и 2,5 мес в группе без потери HLA-гаплотипа (95% ДИ 1,6–9,3), $p = 0,25$ (рисунок 3).

В качестве терапии первого рецидива с потерей HLA-гаплотипа после гапло-ТГСК химиотерапия была проведена 6/18 (33%) пациентам, химиотерапия в сочетании с моноклональными антителами (блинатумомаб – 3, инотузумаб озогамидин – 1, гемтузумаб озогамидин – 2, даратумомаб – 2) – 8/18 (44%). ИДП выполнена 6/18 (33%) пациентам, повторная алло-ТГСК – 5/18 (27%).

В качестве терапии рецидива у пациентов без потери HLA-гаплотипа химиотерапия была проведена 7/43 (16%) пациентам, в сочетании с моноклональными антителами/таргетными препаратами/гипометилирующими агентами – 11/43 (26%), терапия моноклональными антителами/гипометилирующими препаратами без химиотерапии – 11/43 (26%). ИДП выполнена 21/43 (49%) пациенту, повторная алло-ТГСК – 5/43 (12%).

ОВ при медиане наблюдения 6 мес составила 22% в группе с потерей HLA-гаплотипа и 37% в группе без потери HLA-гаплотипа. Медиана ОВ – 4,5 мес (95% ДИ 3–NA) и 10,3 мес (95% ДИ 5,7–16,1) соответственно, $p = 0,063$ (рисунок 4).

Наилучшие показатели ОВ имели пациенты, прошедшие повторную алло-ТГСК как в группе с потерей HLA-гаплотипа, так и в группе без нее.

Повторная алло-ТГСК была выполнена 5/18 (27%) пациентам с потерей гетерозиготности генов HLA: 4 больным со сменой гаплоидентичного донора и 1 пациенту без смены донора. У пациента, прошедшего повторную гапло-ТГСК без смены донора, не удалось достичь стойкой ремиссии забо-

Таблица

Анализ факторов риска, ассоциированных с потерей гетерозиготности HLA-гаплотипа в рецидиве после гапло-ТГСК

Table

The analysis of risk factors associated with loss of heterozygosity (LOH) of the HLA haplotype in the relapsed patients after haplo-HSCT

Характеристика Characteristics	ОЛЛ (n = 44) ALL (n = 44)		p	ОМЛ (n = 17) AML (n = 17)		p
	Потеря гетерозиготности HLA (n = 12; 27%) Loss of HLA heterozygosity (n = 12; 27%)	Классический тип рецидива (n = 32; 73%) Classic relapse (n = 32; 73%)		Потеря гетерозиготности HLA (n = 6; 35%) Loss of HLA heterozygosity (n = 6; 35%)	Классический тип рецидива (n = 11; 65%) Classic relapse (n = 11; 65%)	
Пол пациента, n (%): Patient gender, n (%):						
женский female	5 (42)	16 (50)	0,7	3 (50)	7 (54)	0,8
мужской male	7 (58)	16 (50)		3 (50)	6 (46)	
Возраст пациента на момент гапло-ТГСК, медиана (диапазон), годы The median age at the time of haplo-HSCT (range), years	5 (0,5–16)	7,7 (0,5–16)	0,5	13 (5–20)	4 (0–16)	0,1
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%):						
В-ОЛЛ B-ALL	8 (67)	26 (81)	0,4			
Т-ОЛЛ T-ALL	4 (33)	6 (19)				
Количество линий терапии до гапло-ТГСК, медиана (диапазон) The median number of therapy lines before haplo-HSCT (range)	5 (2–9)	5 (2–12)	0,9	6 (5–8)	3 (2–12)	0,008
Статус заболевания перед гапло-ТГСК, n (%): Disease status before haplo-HSCT, n (%):						
1–2-я ремиссия, МОБ ⁺ 1st/2nd remission, MRD ⁺	6 (50)	13 (41)	0,7	0	3 (27)	0,2
вне ремиссии/МОБ ⁺ not in remission, MRD ⁺	6 (50)	19 (59)		6 (100)	8 (73)	
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%):						
МАК myeloablative	9 (75)	19 (59)	0,4	2 (33)	9 (82)	0,05
немиелоаблативный non-myeloablative	3 (25)	13 (41)		4 (67)	2 (18)	
Посттрансплантационный циклофосфамид в профилактике РТПХ, n (%) GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide, n (%)	11 (92)	30 (94)	1	6 (100)	10 (90)	1
Пол донора, n (%): Donor gender, n (%):						
женский female	1 (8)	6 (19)	0,6	1 (17)	3 (27)	1
мужской male	11 (92)	26 (81)		5 (83)	8 (73)	
Пара донор/реципиент, n (%): Donor/recipient gender pairing, n (%):						
мужчина/мужчина male/male	5 (42)	15 (47)	0,7	3 (50)	2 (18)	0,2
мужчина/женщина male/female	5 (42)	10 (31)		2 (33)	6 (55)	
женщина/женщина female/female	0	6 (19)		1 (17)	0 (0)	
женщина/мужчина female/male	2 (16)	1 (3)		0 (0)	3 (27)	
ABO-несовместимость ABO blood group mismatch	5 (42)	18 (55)	0,5	4 (67)	4 (36)	0,2
HLA mismatch локусы, n (%): HLA locus mismatch, n (%):						
5/10	5 (45)	17 (56)	0,5	3 (75)	7 (63)	0,6
< 5/10	6 (54)	13 (43)		1 (25)	4 (36)	
CD34 ⁺ /кг, медиана (диапазон), n (%) Median CD34 ⁺ /kg (range), n (%)	5,8 (2,8–11)	5 (2,1–15,8)	0,5	7,6 (3,4–10,8)	7,3 (2,9–10,5)	0,6
CD3 ⁺ /кг медиана (диапазон), n (%) Median CD3 ⁺ /kg (range), n (%)	6 (5,2–21)	6,3 (0,18–14,8)	0,4	8 (4,5–43)	6,7 (4,5–9,1)	0,2
ИДЛ до рецидива, n (%) DLI before a relapse, n (%)	4 (33)	10 (31)	1	4 (67)	2 (18)	0,1
РТПХ до рецидива, n (%): GVHD before a relapse, n (%):						
острая РТПХ II–IV степени grade II–IV acute GVHD	6 (50)	4 (13)	0,015	2 (33)	3 (27)	1
хроническая РТПХ II–IV степени grade II–IV chronic GVHD	5 (42)	6 (19)	0,2	1 (17)	2 (18)	
хроническая РТПХ средней степени moderate chronic GVHD	3 (25)	1 (3)	0,05	1 (17)	1 (9)	
Персистенция МОБ после алло-ТГСК, n (%) MRD persistence after allo-HSCT, n (%)	2 (16)	6 (19)	1	4 (67)	3 (27)	0,1

Notes. ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia;

B-ALL – B-cell ALL; T-ALL – T-cell ALL; GVHD – graft-versus-host disease; DLI – donor lymphocyte infusion; MRD – minimal residual disease; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

левания, что привело к летальному исходу. Два пациента после повторной гапло-ТГСК от альтернативного донора умерли от трансплантат-ассоциированных осложнений, 2 остаются живы с сохранением ремиссии заболевания в течение 1,5 года и 7 лет после повторной гапло-ТГСК.

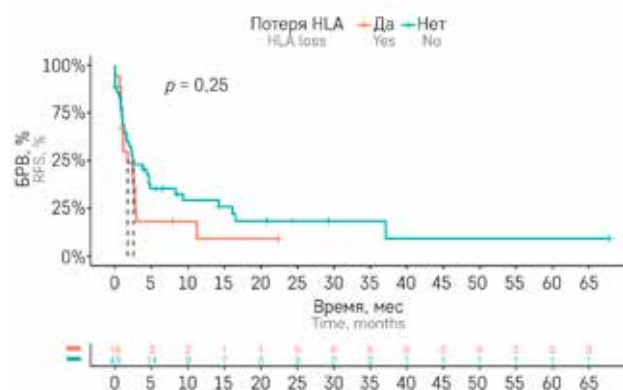
Среди пациентов без потери HLA-гаплотипа повторная алло-ТГСК со сменой донора была выполнена 5/43 (12%) пациентам, все они остаются живы и находятся в ремиссии заболевания на момент последнего контакта. Оставшимся 38 пациентам повторная алло-ТГСК не выполнялась в связи с прогрессирующим течением заболевания и/или тяжелым соматическим статусом. Из них 11/38 (29%) остаются живы на момент последнего контакта с медианой ОВ 6 (1–67) мес.

Рисунок 3

БРВ с момента рецидива после гапло-ТГСК у пациентов с потерей HLA-гаплотипа и без нее

Figure 3

Relapse-free survival (RFS) from relapse after haplo-HSCT in the patients with/without LOH



В группе с потерей HLA-гаплотипа без проведения повторной алло-ТГСК на момент последнего контакта живы 2/13 (15%) пациента в течение 1 и 8 мес после рецидива.

Результаты терапии в группе с различными типами рецидива отражены на рисунках 5, 6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рецидив заболевания остается основной причиной смертности у детей с острыми лейкозами после алло-ТГСК. Существующие возможности ведения посттрансплантационного рецидива в зависимости от варианта острого лейкоза включают полихимиотерапию, терапию моноклональными антителами, гипометилирующие агенты, комбиниро-

Рисунок 4

ОВ с момента рецидива после гапло-ТГСК у пациентов с потерей HLA-гаплотипа и без нее

Figure 4

Overall survival (OS) from relapse after haplo-HSCT in the patients with/without LOH

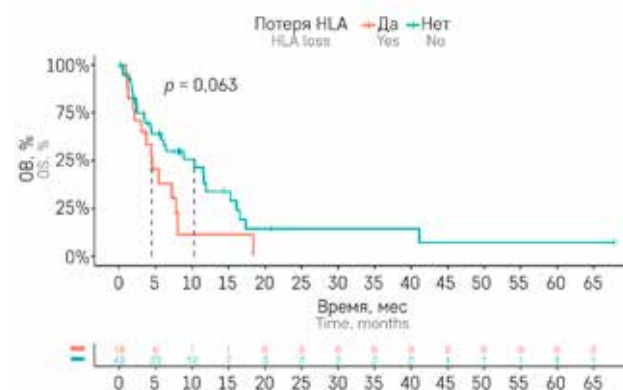


Рисунок 5

Результаты терапии рецидива пациентов с потерей HLA-гаплотипа

Figure 5

The results of relapse treatment in the patients with HLA loss

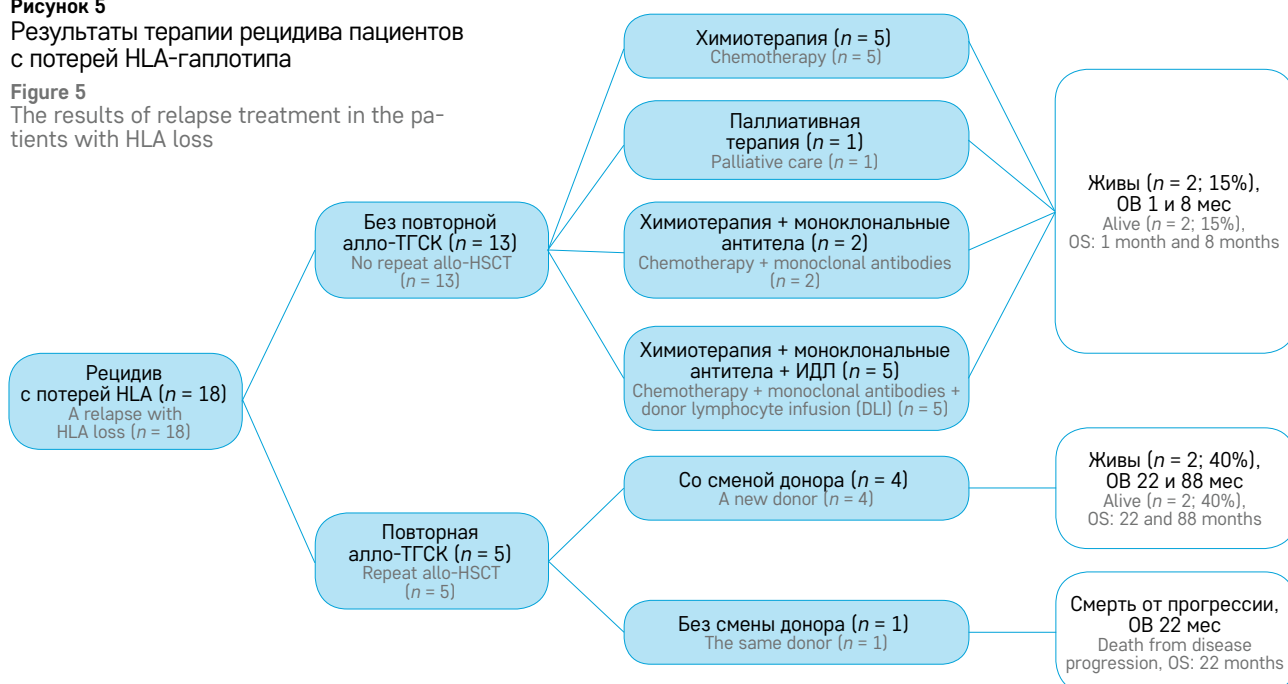
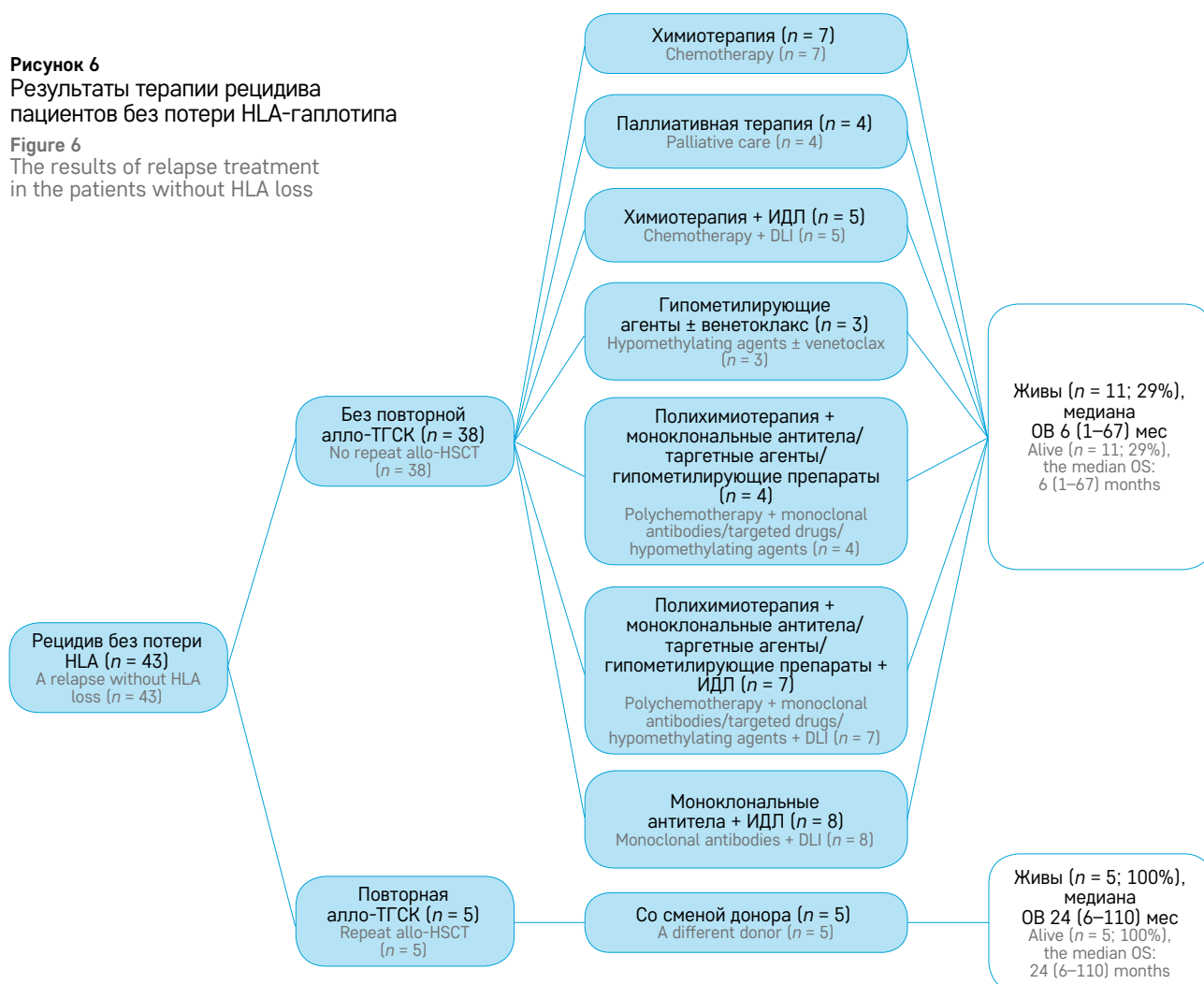


Рисунок 6
Результаты терапии рецидива
пациентов без потери HLA-гаплотипа

Figure 6
The results of relapse treatment
in the patients without HLA loss



ванные методы иммуноадаптивной терапии (биспецифический активатор Т-клеток, ИДЛ) и в отдельных случаях проведение повторной алло-ТГСК. Выбор того или иного метода терапии в основном определяется клиническими характеристиками рецидива, соматическим статусом пациента, наличием РТПХ. Индивидуальный подход к ведению рецидивов после алло-ТГСК может быть основан на понимании причин иммунологической резистентности опухолевых клеток [15].

Презентация генов HLA I и II классов на бластной популяции является необходимым условием для эффективного распознавания опухолевых антигенов донорскими Т-клетками. Потеря гетерозиготности генов HLA на коротком плече 6-й хромосомы считается важным механизмом резистентности, особенно в контексте гапло-ТГСК.

В данном исследовании частота рецидивов с потерей HLA-гаплотипа составила 22%, что соответствует ранее опубликованным работам, включающим пациентов взрослого возраста [9].

Мы наблюдали потерю HLA-гаплотипа у детей с ОМЛ (24%), ОЛЛ (22%), включая Т-ОЛЛ (40%). Все случаи потери HLA были обнаружены после гапло-ТГСК.

Рецидивы с потерей HLA-гаплотипа возникали позднее, чем рецидивы без потери HLA (медиана 8,8 мес), что также было описано в других исследованиях [4, 9]. Причина данного феномена может лежать в появлении мутаций *de novo*, приводящих к клональной эволюции опухоли.

В работе А. Wang и соавт. такие факторы как число HLA-несовместимых локусов (5/10 против < 5/10) были значимо ассоциированы с потерей HLA-гаплотипа в общей когорте из 160 больных и у пациентов с миелоидными неоплазиями, в то время как АВ0-несовместимость была ассоциирована с потерей HLA-гаплотипа при лимфоидных неоплазиях [8].

В многофакторном анализе L. Crucitti гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания, неблагоприятная цитогенетика, предшествующая алло-ТГСК, активное заболевание на момент алло-ТГСК, доза Т-клеток в трансплантате, появление хронической РТПХ были связаны с повышенным риском потери HLA-гаплотипа у пациентов с миелоидными неоплазиями от частично HLA-несовместимых доноров [4]. В нашей работе повторная алло-ТГСК была ассоциирована с повышенным риском потери HLA-гаплотипа в общей когорте больных, $p = 0,008$.

Количество линий терапии влияло на риск потери HLA-гаплотипа при ОМЛ ($p = 0,008$), в то время как РТПХ (острая + хроническая) и отдельно хроническая РТПХ перед рецидивом влияли на риск потери HLA-гаплотипа при ОЛЛ ($p = 0,015$ и $p = 0,05$ соответственно). Возможное объяснение влияния хронической РТПХ может заключаться в создании более сильного иммунологического напряжения на лейкоэмические клетки, что приводит к клональной эволюции опухоли.

Прогноз пациентов с потерей HLA-гаплотипа крайне неблагоприятный. Однако ранее не было показано различий в ОВ у пациентов с потерей HLA-гаплотипа и без нее. Шестимесячная ОВ после рецидива составила 28,5% при потере HLA-гаплотипа и 27,4% при «классическом» рецидиве, медиана выживаемости 94 (1–1084) дня и 78 (0–484) дней после рецидива соответственно [4].

В нашем исследовании БРВ после терапии рецидива не различалась у пациентов с потерей HLA-гаплотипа и без нее. Тем не менее ОВ была несколько лучше у пациентов без потери HLA-гаплотипа, $p = 0,06$, что связано, по-нашему мнению, с несколькими причинами. Прежде всего, часть пациентов без потери HLA-гаплотипа способны достичь ответа на комбинированную химио/иммунотерапию рецидива, в то время как большинство больных с потерей HLA-гаплотипа оказываются рефрактерны к проводимой противорецидивной терапии.

В группе без потери HLA-гаплотипа ($n = 43$) 11 (29%) пациентов достигли стойкой ремиссии (медиана 6 мес) после проведения комбинированной химио/иммуноадоптивной терапии и остаются живы без повторной алло-ТГСК на момент последнего контакта. Повторная алло-ТГСК проведена 5 (12%) пациентам, все больные из группы без потери HLA-гаплотипа живы с сохранением ремиссии заболевания.

Среди всех пациентов с потерей HLA-гаплотипа ($n = 18$) на момент последнего контакта живы 4 (22%), 2 из них прошли повторную алло-ТГСК со сменой донора и имеют ОВ 22 и 88 мес после рецидива. Еще 2 пациента живы на момент последнего контакта после химиотерапии в течение 1 и 8 мес. В группе больных с потерей HLA-гаплотипа 5 выполнена повторная гапло-ТГСК, 2 из них вследствие высокой предлеченности умерли от токсических осложнений, 1 умер от рецидива.

Одной из опций терапии рецидива ОЛЛ с потерей HLA-гаплотипа может быть применение биспецифического активатора Т-клеток блинатумаба. Три пациента с В-ОЛЛ с потерей HLA-гаплотипа получили иммунотерапию с применением CD3/CD19-биспецифического активатора Т-клеток блинатумаба, у 2 из них удалось достичь клинико-гематологической ремиссии, которая составила

5 и 18 мес. Н. Wu и соавт. описали 4 пациентов с рецидивами В-ОЛЛ с потерей HLA-гаплотипа после гапло-ТГСК, 3 из них достигли МОБ-негативной ремиссии заболевания в течение первого курса терапии. Благодаря образованию цитолитического синапса блинатумаб способен восстанавливать антилейкемический эффект цитотоксических лимфоцитов даже в условиях потери HLA-гаплотипа [16].

Анализ STR, используемый в данном исследовании, является простым и доступным в рутинной практике. Однако чувствительность данного метода низкая, что ограничивает обнаружение малого количества бластов (1–5%). Сортировка бластной популяции с помощью проточной цитометрии позволяет повысить чувствительность метода, однако ее эффективность также зависит от числа опухолевых клеток. Пациенты, не соответствующие критериям чувствительности метода, не были включены в данный анализ. Другие методы исследования генов HLA-локусов, такие как количественная ПЦР-панель HLA-KMR и в особенности NGS позволяют определить потерю гетерозиготности конкретного локуса HLA и охватить большее число случаев генетической утраты HLA [8, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота потери HLA-гаплотипа при рецидивах острых лейкозов у детей сопоставима с таковой у взрослых после гапло-ТГСК, по данным литературы. Высокая предлеченность до алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ ($p = 0,008$), наличие острой и хронической РТПХ ($p = 0,015$) перед рецидивом ОЛЛ были ассоциированы с риском потери HLA-гаплотипа. Несмотря на более поздние сроки возникновения (8,8 мес против 6,2 мес, $p = 0,043$), рецидив с потерей HLA-гаплотипа оказался прогностически более неблагоприятным по сравнению с рецидивом без потери HLA-гаплотипа (медиана ОВ после развития рецидива 4,5 мес против 10,3 мес, $p = 0,063$).

В нашем исследовании лишь повторная гапло-ТГСК со сменой донора продемонстрировала излечивающий потенциал после рецидива с потерей HLA-гаплотипа у 2 пациентов.

Для поиска эффективных терапевтических стратегий тестирование на предмет потери гетерозиготности генов HLA рекомендуется ввести в клиническую практику у детей с острыми лейкозами, прошедшими гапло-ТГСК.

Совершенствование молекулярно-генетических методов может повысить частоту раннего выявления случаев потери HLA-гаплотипа для своевременного определения индивидуальной тактики ведения пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №22-15-00491 (<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

Evdokimov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

Epifanovskaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Barkhatov I.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Rakhmanova Zh.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

Frolova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4851>

Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Ryabenko S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0526-3064>

Kozlov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8205-0094>

Babenko E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Ivanova N.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

Gindina T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

- Vago L., Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2020; 130 (4): 1552–64.
- Hazini A., Fisher K., Seymour L. Deregulation of HLA-I in cancer and its central importance for immunotherapy. *Jr immunother Cancer* 2021; 9: e002899.
- Vago L., Perna S.K., Zanussi M., Mazzi B., Barlassina C., Stanghellini M.T., et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009; 361: 478–88.
- Crucitti L., Crocchiolo R., Toffalori C., Mazzi B., Greco R., Signori A., et al. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2015; 29: 1143–52.
- Vago L., Toffalori C., Ahci M., Lange V., Lang K., Todaro S., et al. Incidence of HLA Loss in a Global Multicentric Cohort of Post-Transplantation Relapses: Results from the HlaLoss Collaborative Study. *Blood* 2018; 132: 818.
- Jan M., Leventhal M.J., Morgan E.A., Wengrod J.C., Nag A., Drinan S.D., et al. Recurrent genetic HLA loss in AML relapsed after matched unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2019; 3 (14): 2199–204.
- Hirabayashi K., Kurata T., Horiuchi K., Saito S., Shigemura T., Tanaka M., et al. Loss of mismatched HLA on the leukemic blasts of patients with relapsed lymphoid malignancies following bone marrow transplantation from related donors with HLA class II mismatches in the graft versus host direction. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (4): 709–11.
- Wang A., Li W., Zhao F., Zheng Z., Yang T., Wang S., et al. Clinical Characteristics and Outcome Analysis for HLA Loss Patients Following Partially Mismatched Related Donor Transplantation Using HLA Chimerism for Loss of Heterozygosity Analysis by Next-Generation Sequencing. *Cell Transplant* 2022; 31: 09636897221102902.
- Muñiz P., Kwon M., Carbonell D., Chicano M., Bailén R., Oarbeascoa G., et al. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front Immunol* 2021; 12: 642087.
- Shyr D.C., Zhang B.M., Saini G., Madani N.D., Schultz L.M., Patel S., et al. HLA-haplotype loss after TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted haploidentical HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2020; 56 (3): 733–7.
- Arnold P.Y. Review: HLA loss and detection in the setting of relapse from HLA-mismatched hematopoietic cell transplant. *Hum Immunol* 2022; 83 (10): 712–20.
- Chia W.C., Khoo T.S., Abdul Wahid S.F.S., Razak N.F.A., Alauddin H., Raja Sabudin R.Z.A., et al. Multiplex STR panel for assessment of chimerism following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Ann Hematol* 2019; 98 (5): 1279–91.
- Feenstra M., Velthkamp M., Van Kuik J., Wiertsema S., Slootweg P., Van Den Tweel J., et al. HLA class I expression and chromosomal deletions at 6p and 15q in head and neck squamous cell carcinomas. *Tissue Antigens* 1999; 54 (3): 235–45.
- Ahci M., Toffalori C., Bouwmans E., Crivello P., Brambati C., Pultrone C., et al. A new tool for rapid and reliable diagnosis of HLA loss relapses after HSCT. *Blood* 2017; 130 (10): 1270–3.
- Gaballa S., Abutalib S.A., Ciurea S.O. Prevention and Treatment of Relapse After HLA-Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Haploidentical Transplantation* 2017. Pp. 291–306.
- Wu H., Cai Z., Shi J., Luo Y., Huang H., Zhao Y. Blinatumomab for HLA loss relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Cancer Res* 2021; 11 (6): 3111–22.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

Роль коррекции витамина Д при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, Д.Е. Костенко, Л.Г. Фечина

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Контактная информация:

Клевакин Дмитрий Эдуардович,
врач-детский онколог отделения
анестезиологии, реанимации и
трансплантации костного мозга
ГАУЗ СО «Областная детская
клиническая больница»
Адрес: 620149, Екатеринбург,
ул. Серафимы Дерябиной, 32
E-mail: drklevakinde@yandex.ru

По данным литературы, дефицит витамина Д (ВД) может негативно сказываться на работе многих систем организма, не только костной системы, но также центральной нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем и, что наиболее важно для пациентов, проходящих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммунной системы. В 2 последовательных исследованиях роли дефицита ВД после аллогенной ТГСК у детей было доказано, что он негативно влияет на общую выживаемость и что у этой группы пациентов тяжело поддается коррекции, требуя в некоторых случаях назначения высоких доз препаратов ВД (выше 200 МЕ/кг/сут), при этом даже при таком интенсивном подходе дефицит может персистировать. В данной статье мы представляем обзор литературы и собственные данные по коррекции дефицита ВД и контролю его уровня в крови у группы из 18 пациентов на различных этапах от момента ТГСК. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург). К сожалению, малый размер группы не позволяет нам получить достоверные научные данные, однако представлены наша клиническая тактика по коррекции дефицита, подбор индивидуальных доз препаратов ВД, безопасные терапевтические границы метаболитов ВД в крови для мониторинга терапии. Были достигнуты терапевтические значения 25-гидроксихолекальциферола в крови у большинства реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, включенных в данное исследование. Коррекция ВД у детей, проходящих аллогенную ТГСК, является одним из перспективных способов улучшить общую выживаемость и нуждается в дальнейшем изучении и разработке клинической тактики.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, витамин Д, дефицит витамина Д, дети, детская онкология и гематология, иммунология, нутрициология

Клевакин Д.Э. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 54–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 30.03.2023
Accepted 20.04.2023

The effects of correction of vitamin D deficiency in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, D.E. Kostenko, L.G. Fechina

Regional Clinical Children's Hospital, Yekaterinburg

Correspondence:
Dmitry E. Klevakin,
a pediatric oncologist at the Department of
Anesthesiology, Resuscitation,
and Bone Marrow Transplantation
of the Regional Children's Clinical Hospital
Address: 32 Serafimy Deryabinoy St.,
620149, Yekaterinburg, Russia
E-mail: drklevakinde@yandex.ru

Literature data suggest that vitamin D (VD) deficiency may adversely affect many systems of the body, not only skeletal system, as believed earlier, but also central nervous system, cardiovascular system, urinary system, and immune system, which is particularly important for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Two consecutive studies of VD deficiency after allogeneic HSCT in pediatric patients showed that VD deficiency was associated with decreased overall survival. The correction of VD deficiency was also reported to be a challenge, and in some cases higher doses of VD were needed (200 IU/kg/day or more), but even with this more aggressive approach VD deficiency could persist. In this article, we present a literature review on this topic as well as our data on the management of VD deficiency and monitoring of serum 25-hydroxycholecalciferol (25-HVD) levels in 18 children undergoing allogeneic HSCT at our hospital. This study was approved by the Independent Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg). Unfortunately, because of the small size of the patient group we were not able to obtain reliable scientific data. However, here we present our approach to the clinical management of VD deficiency, personalized dosing of VD, and safe therapeutic ranges of VD metabolites in blood. The majority of HSCT recipients in our study achieved therapeutic levels of 25-hydroxycholecalciferol. Treatment of VD deficiency in children undergoing allogeneic HSCT is a promising way to improve overall survival, but further studies are needed to develop optimal clinical strategies.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, vitamin D, vitamin D deficiency, children, pediatric oncology and hematology, immunology, nutritional science

Klevakin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 54–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

Дефицит витамина Д (ВД), на первый взгляд, кажется трудно объяснимым. ВД может быть синтезирован в коже человека при инсоляции за счет разрушения связей в 7-дегидрохолестероле под действием ультрафиолетовых лучей и тепла [1]. Он также присутствует в пище, преимущественно в морепродуктах, печени животных и яичном желтке.

Тем не менее большая часть населения Северной Америки и Европы имеет недостаточность или дефицит данного витамина [2, 3]. Более 80% взрослого населения Российской Федерации также имеют недостаточность или дефицит ВД [4, 5].

Всеобщую нехватку ВД можно объяснить малым временем, проводимым на солнце, и недостаточной интенсивностью инсоляции (солнечный свет в странах, далеких от экватора, большую часть года может быть недостаточным для обеспечения человека ВД).

Регулирующая роль ВД рассматривается не только в свете влияния на костный гомеостаз («классическая» роль) [6], но и как важная для других исследуемых на данный момент «неклассических» функций, таких как вероятное влияние на регуляцию сна, бодрствования и чувство усталости [7, 8], влияние на сердечно-сосудистую систему [9], ренопротективное действие [10], а также подавление действия воспалительных цитокинов, активация противовоспалительных механизмов, возможное влияние на пролиферацию и дифференциацию иммунных клеток [11–14].

«Классическая» функция ВД широко изучена – он регулирует обмен ионов кальция и фосфора за счет модуляции их абсорбции в кишечнике, утилизации или, напротив, высвобождения из костного матрикса и регуляции их экскреции почками [6].

Для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток наиболее важна иммунотропная функция ВД. Известно, что рецептор к ВД экспрессируется макрофагами и дендритными клетками, также были обнаружены гены-мишени для активной формы ВД в различных субпопуляциях иммунных клеток, в том числе Т-лимфоцитах, это позволяет предположить его влияние на модуляцию презентации антигена и пролиферации лимфоцитов. Эффект ВД в этой роли сводится к улучшению иммунной толерантности и стимуляции антимикробной активности клеточного звена врожденного иммунитета, за счет клеточно-специфического влияния на транскрипцию генов подавляется пролиферация клеток, но стимулируется их дифференциация [13, 14]. Эти данные позволяют предположить, что нормальный уровень ВД положительно влияет на результат трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а его дефицит может повышать риски при проведении данной терапии.

По данным исследований G. Wallace и соавт. [15, 16], в когорте детей, прошедших аллогенную ТГСК (диагнозы включали злокачественные гемобластозы, первичные иммунодефициты, тяжелые гематологические заболевания и болезни обмена), при обнаружении дефицита ВД на +100-й день после трансплантации выявлено статистически значимое снижение общей однолетней выживаемости: 70% против 84,1% у пациентов без дефицита ВД ($p = 0,044$). Кроме того, пациентам с уже имеющимся на момент поступления в отделение ТГСК дефицитом ВД не удалось нормализовать его уровень к +100-му дню, несмотря на дотацию препаратов ВД. Из 134 пациентов, включенных в исследование [15], у 40 изначально отсутствовал дефицит ВД, однако 24 из них имели дефицит ВД к +100-му дню после ТГСК, несмотря на терапию препаратами ВД. Вероятной причиной предрасположенности к формированию дефицита ВД могла послужить токсичность терапии в рамках ТГСК: высокая частота развития синдрома мальабсорбции на фоне поражения кишечного эпителия, гепатотоксичности на фоне применения алкилирующих агентов в составе миелоаблативных режимов кондиционирования, печеночная и костная токсичность ингибиторов кальциневрина, негативное влияние кортикостероидов на костный обмен и возможный массивный расход ВД в процессе раннего посттрансплантационного периода. Стоит также учитывать нарушение аппетита и отсутствие инсоляции на этапе стационарной терапии.

G. Wallace и соавт. пришли к заключению, что пациентам на этапе аллогенной ТГСК требуется осуществлять контроль уровня 25-гидроксикальциферола (25-ОН) на +100-е сутки и проводить целенаправленные мероприятия по коррекции дефицита ВД [15], однако только у 64% пациентов удалось достичь терапевтического значения 25-ОН ВД, несмотря на высокодозную терапию препаратами ВД [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург). Всем пациентам, проходящим этап аллогенной ТГСК и дальнейшее наблюдение в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург), в период с января 2022 г. проводилась рутинная профилактика препаратами ВД. В период с марта 2023 г. всем пациентам, получавшим препараты ВД в нашей клинике, проводился рутинный контроль уровня сывороточного 25-ОН ВД.

Уровень 25-ОН ВД сыворотки крови выбран в качестве оптимального маркера наличия недоста-

точности ВД в связи с его возможностью отражать поступление данного витамина с пищей и препаратами, а также синтезируемый в коже ВД [17]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, уровень 25-ОН ВД от 20 до 30 нг/мл следует расценивать как недостаточность ВД, а уровень менее 20 нг/мл – как дефицит ВД; уровень 25-ОН ВД от 30 до 60 нг/мл – как терапевтические значения при коррекции недостаточности ВД, а уровень выше 100 нг/мл – как токсический [17]. Уровень 25-ОН ВД менее 30 нг/мл мы расценивали как клинически значимый дефицит ВД в связи с тем, что у пациентов с данным или более низким уровнем отмечалось повышение частоты остеопоротических переломов [18–20], что свидетельствует о вероятном нарушении нормального функционирования зависимого от ВД костного метаболизма. Согласно клиническим рекомендациям, при коррекции недостаточности и дефицита ВД следует придерживаться сывороточного уровня 25-ОН ВД не выше 60 нг/мл в связи с отсутствием доказательств позитивного эффекта супратегерпевтических значений 25-ОН ВД (60–100 нг/мл) [17].

Коррекция недостаточности ВД в нашей клинике проводилась назначением перорального приема колекальциферола в дозе 400–500 МЕ/кг/нед, разделенной на 2 приема, с планируемой длительностью терапии 1 год. При достижении уровня 25-ОН ВД 60 нг/мл и более терапия колекальциферолом продолжалась в поддерживающем режиме в дозе 500–1000 МЕ/сут, в зависимости от возраста пациента. Недельная доза выбрана с учетом того, что, по данным исследований, у разных групп пациентов, в зависимости от объема подкожной жировой клетчатки (ПЖК), снижающей эффект от принимаемых препаратов ВД за счет депонирования форм витамина, для подъема сывороточной концентрации 25-ОН ВД на 1 нг/мл требуется от 1,9 до 2,5 МЕ/кг [21–23], и суточная потребность в ВД составляет от 2000 до 3000 МЕ [17]. Выбор терапевтической дозы также учитывает опыт ранее проведенных исследований по коррекции дефицита ВД у детей после аллогенной ТГСК, в которых меньшие дозы (300–400 МЕ/кг/нед) оказались недостаточными [15, 16]. Колекальциферол выбран в качестве препарата для коррекции недостаточности, учитывая клинические рекомендации [17].

В таблице и на рисунке представлены данные контрольных проб 25-ОН ВД у 18 пациентов за март 2023 г., разделенные по контрольным точкам относительно ТГСК: –10, +30, +100-е сутки и от +180-х до +365-х суток от ТГСК.

При поступлении в отделение трансплантации из 6 пациентов 2 имели дефицит ВД, 2 – уровень 25-ОН

ВД по нижней границе нормы и 2 ребенка не имели недостаточности ВД. У всех этих пациентов наблюдались клинические признаки тяжелой или умеренной белково-энергетической недостаточности. Дети с дефицитом ВД имели признаки сниженной плотности костной ткани по данным рентгенологической диагностики. Всем пациентам была назначена терапия препаратами ВД. Детям, не имевшим дефицита, также была назначена дотация препаратами ВД в терапевтических дозах, учитывая высокий риск развития недостаточности на фоне проводимой аллогенной ТГСК, по данным исследований [15, 16].

У пациентов, находящихся на более поздних этапах терапии, на фоне проводимого лечения препаратами ВД отмечались стабильные значения 25-ОН ВД в крови в границах терапевтического диапазона с медианой 48,9 нг/мл. Интересно, что только 3 пациента превысили границу 25-ОН ВД в 60 нг/мл. Среди них были 2 ребенка с гематологическими заболеваниями (бета-талассемия и анемия Фанкони), оба не имели белково-энергетической недостаточности на момент госпитализации и проходили длительную стационарную терапию до этапа ТГСК. Третья пациентка имела крайне низкую плотность ПЖК на момент госпитализации в отделение трансплантации, что могло привести к лучшей фармакокинетике препарата ВД за счет сниженного объема депонирования в ПЖК.

В связи с возможным развитием гиперкальциемии при коррекции дефицита ВД вне зависимости от текущего сывороточного уровня 25-ОН ВД [17] необходимым при назначении препаратов ВД является периодический контроль уровня кальция в крови. Однако в нашей практике ни один из пациентов, получавших терапию препаратами ВД, при рутинном контроле кальция в крови, проводимом не реже чем 1 раз в 2–3 нед, не имел гиперкальциемии. Ни у одного из пациентов, получавших дотацию ВД за исследуемый период, включая 3 пациентов с супратегерпевтическим уровнем данного витамина, не отмечалось токсических эффектов ВД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Безусловно, малое число пациентов, представленных в данном наблюдении, не дает возможности достоверно оценить эффект дотации ВД в рамках аллогенной ТГСК, для этого требуется статистический анализ большей когорты.

Однако наличие нормального значения 25-ОН ВД у реципиентов, имевших хороший нутритивный статус до проведения ТГСК, представляется закономерным, равно как и то, что длительное пребывание пациента в стационаре и длительная противоопухолевая химиотерапия, предшествующие ТГСК, могут приводить к более высоким рискам дефицита ВД.

Таблица

Уровни 25-ОН ВД в плазме крови у пациентов отделения анестезиологии, реанимации и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург)

Table

Plasma levels of 25-hydroxycholecalciferol in patients treated at the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Bone Marrow Transplantation of the Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg)

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Сутки от ТГСК Day after HSCT	Уровень 25-ОН ВД в крови, нг/мл 25-hydroxy vitamin D level in blood, ng/mL	Наличие белково-энергетической недостаточности до ТГСК Protein and energy deficiency before HSCT
С.Я. S.Ya.	ОЛЛ ALL	-12	22	Да, тяжелая Yes, severe
Е.Г. E.G.	ОМЛ AML	-8	14,4	Да, тяжелая Yes, severe
Б.А. B.A.	ОЛЛ ALL	-10	40,6	Да, умеренная Yes, moderate
Ш.М. Sh.M.	ОМЛ AML	-11	37	Да, тяжелая Yes, severe
С.М. S.M.	ОЛЛ ALL	-9	32,1	Да, тяжелая Yes, severe
В.Н. V.N.	ОЛЛ ALL	-8	36,8	Да, умеренная Yes, moderate
В.Н. V.N.	ОЛЛ ALL	+20	48,9	Да, умеренная Yes, moderate
Е.А. E.A.	ЮММЛ JMML	+42	26	Да, тяжелая Yes, severe
Б.А. B.A.	ОЛЛ ALL	+30	47,7	Да, умеренная Yes, moderate
Ш.М. Sh.M.	ОМЛ AML	+30	45,1	Да, тяжелая Yes, severe
Г.А. G.A.	ОМЛ AML	+29	50	Да, тяжелая Yes, severe
К.Я. K.Ya.	ОМЛ AML	+100	21	Да, тяжелая Yes, severe
С.М. S.M.	ОМЛ AML	+124	33	Да, тяжелая Yes, severe
М.А. M.A.	ОЛЛ ALL	+112	51,6	Да, тяжелая Yes, severe
М.А. M.A.	Бета-талассемия Beta-thalassemia	+120	74,3	Нет No
К.П. K.P.	ОЛЛ ALL	+182	38	Да, умеренная Yes, moderate
В.В. V.V.	ОЛЛ ALL	+177	39,5	Да, тяжелая Yes, severe
Н.Д. N.D.	ОЛЛ ALL	+278	31,2	Да, тяжелая Yes, severe
Ч.А. Ch.A.	ОЛЛ ALL	+351	68	Да, тяжелая Yes, severe
Б.Г. B.G.	Анемия Фанкони Fanconi anemia	+370	87,9	Нет No
С.К. S.K.	ОЛЛ ALL	+377	51	Да, тяжелая Yes, severe

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloblastic leukemia; JMML – juvenile myelomonocytic leukemia.

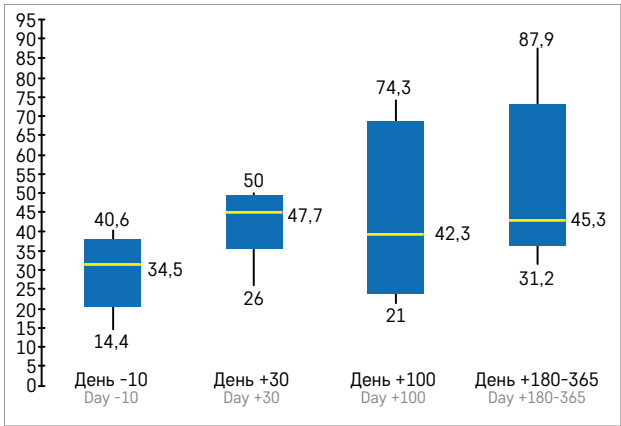
Объяснимо и то, что некоторые больные, имевшие плохой нутритивный статус и получившие множество курсов химиотерапии до ТГСК, имели уровень 25-ОН ВД выше 30 нг/мл: все эти пациенты наблюдались нутрициологом и получали нутритивные смеси с дотацией ВД и при необходимости парентеральное питание с дотацией ВД. Такие пациенты могли не сформировать выраженной недостаточности и тем не менее нуждаются в дальнейшем продолжении интенсивной терапии препаратами ВД, чтобы поддержать его достаточный уровень в организме в связи с вероятным истощением депо.

За счет мониторинга 25-ОН ВД могут быть спрогнозированы моменты более раннего перехода дотации ВД на поддерживающие дозы или наоборот

определена необходимость в эскалации терапии. При дальнейших исследованиях важной может быть привязка контрольных точек определения уровня 25-ОН ВД в крови к началу отмены ингибиторов кальциневрина, а также к расширению диеты с включением более жирных видов рыбы и других продуктов, содержащих повышенный уровень ВД, изначально или на фоне витаминизации.

Важную роль в определении тактики дотации ВД имеет рутинная оценка общего нутритивного статуса реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в позднем посттрансплантационном периоде, что позволяет заподозрить необходимость во внеочередном контроле уровня 25-ОН ВД в крови.

Рисунок
Уровни 25-ОН ВД в плазме крови, нг/мл
Figure
Plasma levels of 25-hydroxycholecalciferol, ng/mL



Наконец, важной представляется оценка связи между течением кожных форм реакции «трансплантат против хозяина» и развитием дефицита ВД, учитывая ключевую роль кожи в образовании и депонировании ВД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные данные о клиническом значении дефицита ВД, за исключением развития остеопении, на данный момент не являются исчерпывающими. Тем не менее, учитывая вероятный положительный эффект ВД на поддержание толерогенного статуса в организме реципиента гемопоэтических стволовых клеток, данные о положительном влиянии коррекции дефицита ВД на общую выживаемость пациентов после аллогенной ТГСК, а также доступность и удобство применения препаратов ВД (капли, капсулы, нутритивные смеси, парентеральное питание и эмульсии для добавления к парентераль-

День Day	Минимальное значение, нг/мл Minimal level, mg/ml	Q1	Медиана Median	Q3	Максимальное значение, нг/мл Maximal level, mg/ml
День -10 Day -10	14,4	20,1	34,5	37,9	40,6
День +30 Day +30	26	35,55	47,7	49,45	50
День +100 Day +100	21	24	42,3	68,625	74,3
День +180-365 Day +180-365	31,2	36,3	45,3	72,975	87,9

ному питанию), представляется обоснованным проведение коррекции недостаточности с периодическим контролем уровня ВД у всех пациентов, проходящих через этап аллогенной ТГСК. Также представляется важным дальнейшее исследование и улучшение тактики коррекции дефицита ВД у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Klevakin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7186-5055>
Vakhonina L.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>
Kostenko D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7756-4930>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Литература

1. Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B., Holick S.A., Potts J.T. Jr, Anderson R.R., et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. Science 1980; 210 (4466): 203–5.

2. Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A., Schleicher R.L., Picciano M.F., Yetley E.A. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. Am J Clin Nutr 2008; 88 (6): 1519–27.

3. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103 (4): 1033–44.
4. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина Д в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив* 2021; 93 (10): 1209–16.
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина Д среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии* 2020; 23 (4): 4–12.
6. Anderson P.H. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteop Rep* 2017; 15 (5): 443–9.
7. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients* 2022; 14 (5): 1076.
8. Romano F., Muscogiuri G., Di Benedetto E., Zhukouskaya V.V., Barrea L., Savastano S., et al. Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr Pharm Des* 2020; 26 (21): 2492–6.
9. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr* 2021; 40 (5): 2946–57.
10. Dusso A.S., Bauerle K.T., Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 790513.
11. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1248.
12. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59 (6): 881–6.
13. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014; 5: 151.
14. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 26–34.
15. Wallace G., Jodele S., Howell J., Myers K.C., Teusink A., Zhao X., et al. Vitamin D Deficiency and Survival in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (9): 1627–31.
16. Wallace G., Jodele S., Myers K.C., Dandoy C.E., El-Bietar J., Nelson A., et al. Vitamin D Deficiency in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Despite Both Standard and Aggressive Supplementation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (7): 1271–4.
17. Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Пигарова Е.А., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации по терапии дефицита витамина Д. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2021. С. 16–7, 21–4.
18. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326 (7387): 469.
19. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Giovannucci E., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (18): 2257–64.
20. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Stuck A.E., Staehelin H.B., Orav E.J., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 551–61.
21. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 204–10.
22. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4845–51.
23. Oliveri B., Mastaglia S., Brito G., Seijo M., Keller G.A., Somoza J., et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 697–702.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 25.08.2022
Принята к печати 27.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-60-64

Эффективность работы дыхательной мускулатуры у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопозитических стволовых клеток

Т.В. Кудинова¹, Ю.В. Скворцова¹, Д.Е. Бостанов^{1,2}, О.Ф. Лукина¹, Е.А. Тихомирова¹,
Д.Н. Балашов¹, Л.Н. Шелихова¹, А.Ф. Карелин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Кудинова Татьяна Владимировна,
заведующая отделением функциональной
диагностики и визуализации
ЛРНЦ «Русское поле»,
врач отделения функциональной
диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

В статье проанализирована эффективность работы дыхательных мышц методом измерения окклюзионного давления в ротовой полости в первые 0,1 с вдоха при спокойном дыхании и выполнении маневра максимальной вентиляции легких с определением показателей $P_{0.1}$ и $P_{0.1_{max}}$ у детей с острыми лейкозами и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями после аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК). Проведен сравнительный анализ показателей $P_{0.1}$ и $P_{0.1_{max}}$ до ТГСК и на 30, 90, 180, 360-е сутки после нее. Выявлено достоверное снижение этих показателей, начиная с 30-х суток, с последующим восстановлением до исходных значений к году наблюдения в группе пациентов с приобретенными идиопатическими апластическими анемиями и повышение эффективности работы дыхательных мышц через 360 сут у детей с острыми лейкозами на фоне усиления вентиляционных нарушений в группе гемобластозов. Данный метод может использоваться в комплексной оценке функционального состояния респираторной системы для своевременной диагностики легочных осложнений после ТГСК. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: дыхательные мышцы, показатель $P_{0.1}$, функция внешнего дыхания, аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, дети

Кудинова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 60–4.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-60-64

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.08.2022
Accepted 27.04.2023

The effectiveness of the respiratory muscles in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation

T.V. Kudinova¹, Yu.V. Skvortsova¹, D.E. Bostanov^{1,2}, O.F. Lukina¹, E.A. Tikhomirova¹, D.N. Balashov¹,
L.N. Shelikhova¹, A.F. Karelin¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Tatiana V. Kudinova,
Head of the Department of Functional
Diagnosis and Imaging of the Russkoe Pole
Treatment and Rehabilitation Center,
a medical doctor at the Department
of Functional Diagnosis of the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

The article analyzes the effectiveness of the respiratory muscles by measuring inspiratory mouth occlusion pressure at 0.1 seconds during quiet breathing ($P_{0.1}$) and maximum voluntary ventilation maneuver ($P_{0.1_{max}}$) in children with acute leukemia and acquired idiopathic aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We carried out a comparative analysis of the $P_{0.1}$ and $P_{0.1_{max}}$ values measured before HSCT and on days +30, +90, +180 and +360. In a group of patients with acquired idiopathic aplastic anemia, we revealed a significant decrease in these values starting from day +30, followed by a recovery to baseline values by one year of follow-up. In children with acute leukemia, effectiveness of the respiratory muscles was increased after 360 days of transplantation as a result of the aggravation of impaired ventilation. This method for measuring airway occlusion pressure can be used in a comprehensive assessment of the functional state of the respiratory system for the timely diagnosis of pulmonary complications after HSCT. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Key words: respiratory muscles, index $P_{0.1}$, breathing function, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children

Kudinova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 60–4.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-60-64

В структуре респираторной системы одной из основных функциональных составляющих является дыхательная мускулатура (ДМ). Наряду с воздухопроводящими путями, альвео-

лярным аппаратом, грудной клеткой, а также нейро-гуморальным механизмом регуляции она участвует в процессе легочной вентиляции [1]. По данным С.Н. Авдеева, нарушение функции ДМ может быть

причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам, развития дыхательной недостаточности, ночной гиповентиляции, диспноэ, гиперкапнии и других серьезных изменений вплоть до необходимости респираторной поддержки пациентов [2].

Известно множество методов определения силы ДМ, ее функционального и морфологического состояния [3]. Применяют наочную и стимуляционную миографию [4, 5], различные способы определения трансдиафрагмального давления [6], ультразвуковое сканирование диафрагмы [7], определение силы инспираторных и экспираторных мышц [8] и др. Многие из перечисленных методик болезненны, инвазивны, технически сложны для выполнения в педиатрической практике, особенно у пациентов дошкольного и младшего школьного возраста.

Одним из исследований, позволяющих сделать вывод об эффективности скоординированной работы инспираторных и экспираторных мышц, является измерение окклюзионного давления (ОД) при перекрытии воздушного потока в ротовой полости.

К началу 1990-х годов были изучены и описаны 3 основных теста, основанных на определении ОД [9]:

1) с перекрытием дыхательных путей в первые 0,1 с вдоха после достижения функциональной остаточной емкости легких, что служит показателем центральной регуляции дыхания, так называемого нейрореспираторного драйва;

2) с окклюзией дыхательных путей на протяжении всего вдоха (усилие вдоха) или выдоха (усилие выдоха) и определением показателя функционального состояния инспираторных или экспираторных мышц;

3) с многократным прерыванием вдоха или выдоха на 0,1 с и регистрацией давления дыхательных путей в конце каждой окклюзии с расчетом аэродинамического дыхательного сопротивления.

По мнению исследователей, наибольшей информативностью обладает первый способ определения ОД, так как позволяет решить, в какой степени патология дыхания вызвана поражением непосредственно легких или ухудшением регуляции работы респираторных мышц. Он отражает эффективность механики ДМ, нарушение которой является важным патогенетическим звеном дыхательной недостаточности самой различной этиологии. В анестезиологии подобный метод известен и используется в качестве предиктора успешной экстубации пациентов [10–15].

К настоящему времени методика измерения ОД в ротовой полости в первые 0,1 с вдоха модифицирована. Она позволяет изучить не силу инспираторных мышц изолированно от силы экспираторных мышц, а дает информацию о скоординированной работе всей ДМ у пациентов разного возраста на самостоятельном дыхании как в покое, так при выполнении

маневра максимальной вентиляции легких (МВЛ) с определением показателей $P_{0.1}$ и $P_{0.1_{\max}}$ соответственно (данные показатели отражают давление в килоПаскалях (кПа)). Это является дополнительным инструментом в комплексной оценке функции внешнего дыхания при многих патологических состояниях.

У детей с онкогематологическими заболеваниями, в частности с гемобластомами, описаны различные нервно-мышечные осложнения в результате применения глюкокортикостероидов, лучевой и химиотерапии, проведения кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Одним из наиболее частых симптомов у данной категории пациентов является постоянное субъективное чувство усталости, истощения, связанное в том числе с поражением центральной и периферической нервных систем, дисфункцией скелетной мускулатуры [16–21]. При этом о нарушении работы ДМ у онкогематологических больных в литературе встречаются единичные данные [22], чем и обусловлена актуальность данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность работы ДМ (ЭРДМ) методом определения показателей $P_{0.1}$ и $P_{0.1_{\max}}$ у детей с острыми лейкозами (ОЛ) и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями (ПИАА) до ТГСК и в различные сроки после нее. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 03.2014 по 07.2022.

Обследованы 75 детей (мальчиков было 38, девочек – 37) с ОЛ ($n = 55$) и ПИАА ($n = 20$) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12,3 \pm 3,1$ года) до аллогенной ТГСК, а также в динамике на 30, 90, 180-е сутки и через год после нее (таблица 1).

В группу исследования не включали пациентов с хроническими заболеваниями легких, первичными поражениями нервно-мышечного аппарата и повторными ТГСК.

Исследование выполнено на аппарате MasterScreen IOS (Viasys Healthcare, Германия) с программой «ЭРДМ».

Функциональное состояние ДМ определяли методом измерения ОД в ротовой полости пациента в первые 0,1 с вдоха. Во время исследования дети

Таблица 1

Распределение пациентов по диагнозам и в зависимости от вида ТГСК (донора)

Table 1

The distribution of patients by diagnosis and the type of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (donor)

Диагноз Diagnosis	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT		
	От родственного совместимого донора (<i>n</i> = 21) From a matched related donor (<i>n</i> = 21)	От неродственного совместимого донора (<i>n</i> = 10) From a matched unrelated donor (<i>n</i> = 10)	От гаплоидентичного родственного донора (<i>n</i> = 44) From a haploidentical related donor (<i>n</i> = 44)
ПИАА (<i>n</i> = 20) Acquired idiopathic aplastic anemia (AIAA) (<i>n</i> = 20)	11	6	3
Острый лимфобластный лейкоз (<i>n</i> = 23) Acute lymphoblastic leukemia (<i>n</i> = 23)	3	–	20
Острый миелобластный лейкоз (<i>n</i> = 29) Acute myeloid leukemia (<i>n</i> = 29)	6	3	20
ОЛ со смешанным иммунофенотипом (<i>n</i> = 2) Mixed phenotype acute leukemia (<i>n</i> = 2)	1	–	1
Неклассифицируемый ОЛ (<i>n</i> = 1) Unclassifiable acute leukemia (<i>n</i> = 1)	–	1	–

находились в положении сидя, дышали ртом через мундштук с использованием носового зажима для предотвращения утечки воздуха. Измерение проводилось при спокойном дыхании и при выполнении маневра МВЛ. Было необходимо выполнить до 5 попыток с перерывами длительностью не менее 1 мин в целях исключения быстрого утомления мышц. Результаты получали в кПа и в процентах от должных значений [23]. Для анализа принимали лучший показатель $P0.1$ при наиболее регулярном спокойном дыхании и максимальное значение ($P0.1_{max}$) при выполнении МВЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных до проведения аллогенной ТГСК у 1 ребенка из группы гемобластозов выявлено повышение ЭРДМ при спокойном дыхании, сопровождающееся по данным компьютерной томографии (КТ) появлением множественных очагов в паренхиме обоих легких, вероятно, воспалительного генеза. В этой же группе детей при выполнении нагрузки, которую имитировало выполнение маневра МВЛ, снижение показателя $P0.1_{max}$ зарегистрировано у каждого пятого пациента (*n* = 11). При этом лишь у 2 из них были выявлены нарушения по данным спирометрии и КТ, в остальных 9 случаях отмечалось изолированное снижение ЭРДМ при нагрузке.

Не имея нарушений со стороны легочной функции до ТГСК, пациенты с ПИАА в 20% (*n* = 4) случаев демонстрировали снижение $P0.1_{max}$, что, вероятно, могло являться результатом ранее проведенного кондиционирования. У 1 ребенка отмечалось повышение ЭРДМ в покое и при нагрузке без сопутствующих респираторных изменений (таблицы 2, 3).

На 30-е сутки посттрансплантационного наблюдения снижение $P0.1$ зарегистрировано у 6% (*n* = 2) больных с гемобластозами, при этом снижение

$P0.1_{max}$ сохранялось у каждого пятого обследованного. В группе с ПИАА через 1 мес после ТГСК сохранялись ранее выявленные нарушения у тех же детей (таблицы 2, 3).

К 3 мес после ТГСК снижение ЭРДМ при нагрузке у детей с ОЛ сократилось до 9% (*n* = 3), вероятно, компенсаторно, учитывая нарастание степени ранее имеющихся спирометрических изменений, подробно нами описанных в других работах у данной категории пациентов [24]. В группе пациентов с ПИАА показатели $P0.1$ и $P0.1_{max}$ были повышены у 1 ребенка и сопровождались манифестацией пневмонии со снижением данных спирометрии.

К 6 мес и 1 году динамического наблюдения в группе гемобластозов доля детей со снижением ЭРДМ при нагрузке значимо не изменилась и варьировала от 8 до 9% (*n* = 2). При этом до 11,5% (*n* = 3) увеличилось число обследованных с повышением показателя $P0.1_{max}$, вероятно, также компенсаторным, на фоне сохраняющихся вентиляционных нарушений. При спокойном дыхании к 6 мес после трансплантации у 1 пациента зарегистрировано снижение $P0.1$, которое сопровождалось течением двухсторонней пневмонии, а к 1 году наблюдения ЭРДМ при спокойном дыхании была в границах нормы.

У детей с ПИАА через 6 мес после ТГСК отмечено наибольшее снижение показателя $P0.1_{max}$, которое было выявлено более чем у трети (37,5%) обследованных, что сопровождалось отрицательной динамикой спирометрических данных (таблицы 2, 3) [24]. Показатель $P0.1$ у всех детей в эти сроки наблюдения находился в границах нормы. Через 1 год динамического контроля изменение показателей ЭРДМ при спокойном дыхании и выполнении МВЛ ни у одного из пациентов не было выявлено.

Таким образом, в течение 1 года наблюдения за детьми с гемобластозами после ТГСК изменение показателей ЭРДМ во время спокойного дыхания и/или нагрузки было выявлено при каждом обследо-

Таблица 2

Средние результаты показателей P0.1 и P0.1_{max} у детей с гемобластозами до ТГСК и в различные сроки после нее

Table 2

Mean P0.1 and P0.1_{max} values in children with hemoblastosis before HSCT and at various times after HSCT

Показатель ОД в первые 0,1 с вдоха, % к должному значению Occlusion pressure at 0.1 s of inspiration, % of the predicted values	До ТГСК (n = 55) Before HSCT (n = 55)	30 сут после ТГСК (n = 34) 30 days after HSCT (n = 34)	90 сут после ТГСК (n = 35) 90 days after HSCT (n = 35)	6 мес после ТГСК (n = 27) 6 months after HSCT (n = 27)	1 год после ТГСК (n = 21) 1 year after HSCT (n = 21)
P0.1	99,9 ± 20,1	84,8 ± 18*	86,57 ± 21,7*	88,73 ± 17,9*	96,47 ± 19,1
P0.1 _{max}	93,4 ± 24	89,8 ± 25	98,79 ± 23,7	100,9 ± 28,8	111,9 ± 23*

Примечание. Здесь и в таблице 3: * – изменение по сравнению с исследованием до ТГСК ($p < 0,05$).

Note. Here and in table 3: * – a change in values in comparison to the investigation carried out prior to HSCT ($p < 0.05$).

Таблица 3

Средние результаты показателей P0.1 и P0.1_{max} у детей с ПИАА до ТГСК и в различные сроки после нее

Table 3

Mean P0.1 and P0.1_{max} values in children with AIAA before HSCT and at various times after HSCT

Показатель ОД в первые 0,1 с вдоха, % к должному значению Occlusion pressure at 0.1 s of inspiration, % of the predicted values	До ТГСК (n = 20) Before HSCT (n = 20)	30 сут после ТГСК (n = 15) 30 days after HSCT (n = 15)	90 сут после ТГСК (n = 10) 90 days after HSCT (n = 10)	6 мес после ТГСК (n = 8) 6 months after HSCT (n = 8)	1 год после ТГСК (n = 9) 1 year after HSCT (n = 9)
P0.1	100,2 ± 13,8	104,66 ± 25,4	95,1 ± 21,3	94,6 ± 15,4	94,3 ± 15,9
P0.1 _{max}	101,4 ± 28,6	89,7 ± 19,9*	99,9 ± 22,8	83,6 ± 23,8*	96,9 ± 12,3

вании (рисунок 1). Эти нарушения совпадали преимущественно со снижением спирометрических данных и чаще с признаками повышения бронхиального сопротивления, выявленными методом импульсной осциллометрии. При этом нарушения при спокойном дыхании были наиболее выраженными через 1 и 3 мес, возвращаясь к исходным значениям к 1 году наблюдения. При нагрузке средние показатели ЭРДМ в группе ОП значительно увеличивались к 1 году динамического контроля, что может быть объяснено компенсацией на фоне возрастания степени вентиляционных нарушений, выявленных в этот период (рисунок 2).

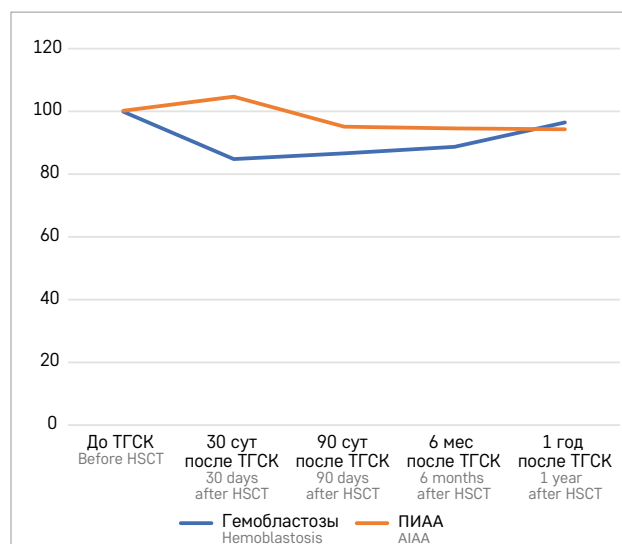
Динамика показателей P0.1 и P0.1_{max} в разные сроки посттрансплантационного наблюдения у детей

Рисунок 1

Динамика изменений показателя P0.1 у детей с гемобластозами и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после нее

Figure 1

Changes in P0.1 values in children with hemoblastosis and AIAA before HSCT and at various times after it



с ПИАА выглядела иначе. В течение всего периода наблюдения средние значения по группе при спокойном дыхании значимо не менялись (рисунок 1). При нагрузке достоверное снижение ЭРДМ выявлено через 1 и 6 мес после ТГСК с восстановлением до исходных значений к 1 году наблюдения (рисунок 2). При этом отмечено повышение P0.1_{max} на 90-е сутки контроля, что также может быть объяснено развитием компенсации на фоне появления наибольших нарушений со стороны вентиляционной функции легких [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

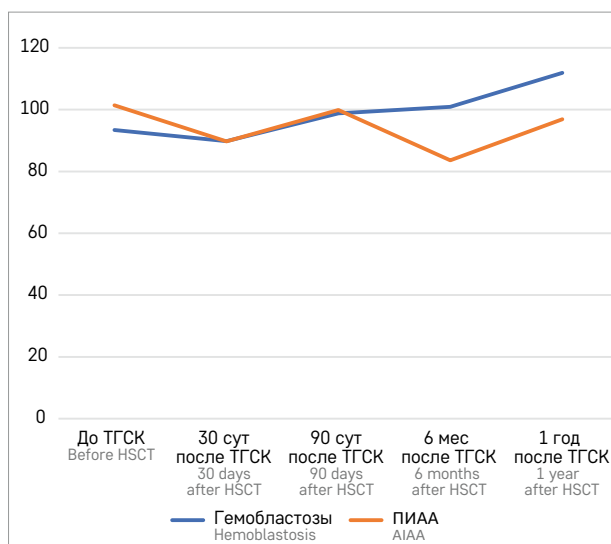
Из проведенного исследования можно сделать вывод, что динамика эффективности функциониро-

Рисунок 2

Динамика изменений показателя P0.1_{max} у детей с гемобластозами и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после нее

Figure 2

Changes in P0.1_{max} values in children with hemoblastosis and AIAA before HSCT and at various times after it



вания ДМ в покое и при нагрузке после ТГСК была различной в группах детей с ПИАА и гемобластомами. Снижение показателей ЭРДМ с отсутствием патологии дыхательной системы у части пациентов могло быть объяснено лишь токсическим воздействием предшествующими трансплантации химиотерапии, облучения и кондиционирования, однако повышение $P_{0.1}$ и $P_{0.1_{\max}}$ в большей степени зависело от нарастания тяжести вентиляционных нарушений.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения с более длительным периодом наблюдения за данными группами пациентов в целях оценки ЭРДМ в отдаленные сроки после окончания лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kudinova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5608-8097>
Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Bostanov D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-8717>
Lukina O.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-80XX>
Tikhomirova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-4113>
Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Karelin A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6383-2822>

Литература

- Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980.
- Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. Пульмонология и аллергология 2008; 4: 12–7.
- Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Богуславская Е.В. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации. Украинский пульмонологический журнал 2004; (3): 32–3.
- Hutten G.J., van Eyken L.A., van Aalderen W.M.C. Lung function and electromyography of the respiratory muscles. Chapter 11. Eur Respiratory Society Monograph 2010; 47: 183.
- Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электромиография. М.: Медицина; 1996. С. 368.
- Bourgeily-Harb G., Rochester C.L. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 1045–9.
- Жохова Ю.П., Дворяковская Г.М., Реутова В.С. Клиническое значение ультразвукового исследования экскурсий диафрагмы у детей с бронхиальной астмой. Ультразвуковая диагностика 1998; (2): 55–8.
- Шихмирзаева Э.К. Принцип моментальной неинвазивной оценки центральной регуляции дыхания, усилия дыхательных мышц и функционального состояния легких: реализация в повседневной клинической практике. Лекции 32-го ежегодного Петрозаводского семинара для повышения квалификации специалистов, работающих в различных разделах медицины критических состояний. Петрозаводск; 1996. С. 14–6.
- Раввин М.С. Окклюзионное давление дыхательных путей как объективный критерий центральной регуляции дыхания при интенсивной респираторной терапии и анестезиологическом пособии. Автореф дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1992. С. 3–5.
- Okamoto K., Sato T., Morioka T. Airway occlusion pressure ($P_{0.1}$) – a useful predictor for the weaning outcome in patients with acute respiratory failure. J Anesth 1990; 4 (Suppl 2): 95–101.
- Fernandez R., Raurich J.M., Mut T., Blanco J., Santos A., Villagra A. Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure ($P_{0.1}$) and $P_{0.1}$ -derived parameters. Intensive Care Med 2004; 30 (Suppl 2): 234–40.
- Perrigault P.F., Pouzeratte Y.H., Jaber S., Capdevila X.J., Hayot M., Boccara G., et al. Changes in occlusion pressure $P_{0.1}$ and breathing pattern during pressure support. Thorax 1999; 54 (Suppl 2): 119–23.
- Iotti G., Braschi A., Galbusera C. $P_{0.1}$, breathing pattern and pressure support ventilation. Intensive Care Med 1996; 22 (Suppl 10): 1131–2.
- Неверин В.К., Марченко Ю.В. Окклюзионное давление в первые 100 мс вдоха ($P_{0.1}$) как показатель возможности снижения дыхательной поддержки при острой дыхательной недостаточности. Анестезиология и реаниматология 1997; (4): 40–5.
- Полупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А., Сатишур О.Е., Ошоров А.В., Попугаев К.А. и др. Показатель $P_{0.1}$ как предиктор успешной экстубации у пациентов после удаления опухолей задней черепной ямки. Анестезиология и реаниматология 2012; (4): 54–7.
- Gilliam L.A., Clair D.K. St. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. Antioxid Redox Signal 2011; 15 (9): 2543–63.
- Ness K.K., Hudson M.M., Pui C.H., Green D.M., Krull K., Huang T.T., et al. Neuromuscular Impairments in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 2012; 118: 828–38.
- Ness K.K., Kaste S.C., Zhu L., Pui C.H., Jeha S., Nathan P.C., et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2015; 56 (4): 1004–11.
- Elbl L., Vasova I., Tomaskova I., Jedlicka F., Kral Z., Navratil M., et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. Leuk Lymphoma 2006; 47 (5): 843–51.
- Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17 (5): 913–6.
- Haim N., Barron S.A., Robinson E. Muscle cramps associated with vincristine therapy. Acta Oncol 1991; 30 (6): 707–11.
- Dekhuijzen P.N., Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. Eur Respir J 1992; 5 (8): 997–1003.
- Кудинова Т.В., Жуковская Е.В. Диагностика поздней токсичности легких у детей, излеченных от злокачественных новообразований на этапах реабилитации. Детская и подростковая реабилитация 2022; 1 (46): 52–5.
- Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (2): 42–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева², Д.Ю. Качанов¹, Р.А. Моисеенко¹, М.В. Телешова¹, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рошин¹, А.Н. Казакова¹, Л.В. Земцова¹, А.Е. Друй¹, М.Я. Ядгаров¹, Г.В. Терещенко¹, А.П. Щербаков¹, Ю.Н. Ликарь¹, М.Н. Сухов³, Н.С. Грачев¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Масчан¹, А.В. Нечеснюк¹, А.В. Пшонкин¹, Е.Е. Курникова¹, Е.В. Скоробогатова³, Л.А. Хачатрян¹, Д.К. Фомин⁴, А.А. Масчан¹, А.Г. Румянцев¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Терапия пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска представляет собой многокомпонентную задачу и основана на вариантах ответа на определенные терапевтические элементы. Внедрение и разработка новых подходов к лечению, таких как GD2-направленная иммунотерапия (ИТ), приводят к улучшению выживаемости в этой когорте больных. Целью исследования являлась ретроспективная оценка эффективности терапии пациентов с НБ группы высокого риска в период до внедрения в клиническую практику ИТ. Проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента с НБ, стратифицированных в группу высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.2012 по 12.2017 по модифицированному протоколу German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) NB2004. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на проведение терапии и использование данных в научных целях. Проведена оценка показателей общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и выполнен анализ факторов риска у пациентов с НБ группы высокого риска, а также у детей, полностью завершивших мультимодальную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидацией изотретиноином, достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию: полного ответа (ПО), очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), частичного ответа (ЧО) (популяция особого интереса). Основными прогностическими неблагоприятными клиническими и молекулярно-генетическими факторами, влияющими на выживаемость в группе пациентов с НБ высокого риска, являются старший возраст, наличие амплификации гена *MYCN* и 4-я стадия заболевания. Внедрение программной терапии на основе протокола GPOH NB2004 позволило добиться удовлетворительного ответа (ПО/ОХЧО/ЧО) на индукционный этап терапии у большинства пациентов 124/151 (82,1%). Выполнение хирургического вмешательства в объеме большем, чем только биопсия первичной опухоли, приводило к улучшению выживаемости при отсутствии статистической разницы между макроскопически радикальной операцией и макроскопически остаточным объемом опухоли. При этом лучевая терапия (ЛТ) как второй элемент локального контроля оказывала значимое влияние на БСВ в группе больных с 4-й стадией заболевания, где 3-летняя БСВ была 39,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 23,1–55,4) для пациентов с ЛТ против 25,7% (95% ДИ 17,5–34,7) в группе больных без ЛТ ($p = 0,0295$). Внедрение нового режима высокодозной химиотерапии по схеме TreoMeI не привело к ухудшению выживаемости при снижении трансплантационной токсичности. Пятилетние ОВ и БСВ составили 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) и 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) соответственно для всех пациентов, включенных в исследование, и 81,6% (95% ДИ 70,3–88,9) и 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5) соответственно для популяции особого интереса. Анализ результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, показал сопоставимые данные по сравнению с оригинальным протоколом GPOH NB2004. Пациенты с ПО/ОХЧО/ЧО на индукционный этап лечения и полностью завершившие всю протокольную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидацией изотретиноином, продемонстрировали более высокие показатели 5-летней БСВ. Тем не менее сохраняется потребность в разработке более эффективных схем терапии НБ группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, дети, бессобытийная выживаемость, общая выживаемость, анти-GD2-моноклональные антитела

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 04.04.2023

Принята к печати 25.04.2023

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 65–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 04.04.2023

Accepted 25.04.2023

The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva², D.Yu. Kachanov¹, R.A. Moiseenko¹, M.V. Teleshova¹, D.M. Kononov¹, V.Yu. Roshchin¹, A.N. Kazakova¹, L.V. Zemtsova¹, A.E. Drui¹, M.Ya. Yadgarov¹, G.V. Tereshchenko¹, A.P. Shcherbakov¹, Yu.N. Likar¹, M.N. Sukhov³, N.S. Grachev¹, D.G. Akhaladze¹, M.A. Maschan¹, A.V. Nechesnyuk¹, A.V. Pshonkin¹, E.E. Kurnikova¹, E.V. Skorobogatova³, L.A. Khachatryan¹, D.K. Fomin⁴, A.A. Maschan¹, A.G. Rummyantsev¹, G.A. Novichkova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya,
Cand. Med. Sci., Head of the Department
for Embryonal Tumor Research at the Institute
of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine
at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Treatment of patients with high-risk neuroblastoma (NB) is a complex challenge, and it is based on response to certain elements of therapy. The development and introduction of new treatment approaches, such as GD2-targeted immunotherapy (IT), leads to improved survival in this cohort of patients. The aim of the study was to retrospectively assess the effectiveness of therapy in patients with high-risk NB before the introduction of IT into clinical practice. We retrospectively analyzed the data of 151 NB patients stratified into a high-risk group who had received treatment in accordance with the modified NB2004 protocol of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from 01.2012 to 12.2017. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All the study subjects (or their legal representatives) signed a voluntary informed consent form indicating their agreement to treatment and use of their data for research purposes. Overall survival (OS), event-free survival (EFS), and risk factors were analyzed in the patients with high-risk NB including those who had completed multimodal therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation and post-consolidation therapy with isotretinoin and had achieved a satisfactory response to induction therapy (complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR)) (population of special interest). The main unfavorable prognostic clinical and molecular genetic factors affecting survival in the high-risk NB patients were older age, *MYCN* gene amplification, and stage 4 of the disease. The use of the modified GPOH NB2004 protocol resulted in a satisfactory response (CR/VGPR/PR) to the induction therapy in most patients: 124/151 (82.1%) (population of special interest). The main unfavorable prognostic clinical and molecular genetic factors affecting survival in the high-risk NB patients were older age, *MYCN* gene amplification, and stage 4 of the disease. The use of the modified GPOH NB2004 protocol resulted in a satisfactory response (CR/VGPR/PR) to the induction therapy in most patients: 124/151 (82.1%). Surgery (other than primary tumor biopsy) led to improved survival, with no statistical difference between macroscopic radical surgery and macroscopic residual tumor. At the same time, radiation therapy (RT), as the second element of local control, had a significant impact on EFS in the group of the patients with stage 4 disease: the 3-year EFS was 39.4% [95% confidence interval (CI) 23.1–55.4] in the patients with RT versus 25.7% (95% CI 17.5–34.7) in the patients without RT ($p = 0.0295$). The introduction of a new high-dose TreoMel chemotherapy regimen did not result in worse survival rates but led to a decrease in transplant-related toxicity. The 5-year OS and 5-year EFS were 49.4% (95% CI 40.9–57.3%) and 33.3% (95% CI 25.9–40.9) respectively for all the study subjects, and 81.6% (95% CI 70.3–88.9) and 55.1% (95% CI 43.1–65.5) respectively for the patients from the population of special interest. The analysis of the results of therapy in the high-risk NB patients who had received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, yielded results comparable to those of the original GPOH NB2004 protocol. The patients with CR/VGPR/PR to the induction therapy who had completed the protocol treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation and isotretinoin post-consolidation therapy demonstrated higher 5-year EFS rates. However, there remains a need to develop more effective treatment regimens for high-risk NB.

Key words: neuroblastoma, children, event-free survival, overall survival, anti-GD2 monoclonal antibodies

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 65–91.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91

Нейробластома (НБ) представляет собой эмбриональную опухоль симпатической нервной системы, как правило, развивающуюся у детей раннего возраста и являющуюся наиболее распространенным экстракраниальным злокачественным новообразованием (ЗНО) у детей [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 тыс. населения в возрасте от 0 до 14 лет, наиболее часто заболевают дети первых лет жизни. НБ является самым частым ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35% всех случаев ЗНО в этой возрастной группе. Необходимо подчеркнуть, что удельный вес НБ в структуре смертности детского населения от ЗНО непропорционально высок и достигает до 10% [2].

НБ демонстрирует значительное разнообразие клинических, биологических и молекулярно-генетических признаков, определяющих ответ на различные терапевтические стратегии и, как следствие, отдаленный прогноз [3]. Данный факт лежит в основе

разработанной риск-адаптированной модели лечения пациентов с НБ. В настоящее время в основу стратификации пациентов на группы риска положены такие показатели как возраст пациента на момент установления диагноза, стадия заболевания и ряд молекулярно-генетических маркеров, наиболее значимым из которых является амплификация гена *MYCN* [4], в то же время ответ на проводимую терапию для пациентов группы высокого риска является важным показателем для определения всего объема лечения и назначения определенных терапевтических опций [5, 6]. Стандартом лечения пациентов с НБ является дифференцированный подход к терапии в зависимости от группы риска, что позволяет оптимизировать степень терапевтического вмешательства, снижая его интенсивность в группе низкого и промежуточного риска и используя мультимодальный подход у пациентов с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития рецидива заболевания (группа высокого риска).

К группе высокого риска, характеризующейся показателями выживаемости, редко превышающими 40–50%, в большинстве клинических исследований относят пациентов с метастатической формой заболевания в возрасте старше 12–18 месяцев на момент установления диагноза и/или пациентов с локальными стадиями заболевания при наличии амплификации гена *MYCN* (у пациентов любого возраста) [7–9]. У данной группы пациентов терапевтическая тактика включает проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), консолидацию с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей постконсолидационной дифференцировочной терапией изотретиноном и иммунотерапией (ИТ) [9]. В качестве элементов локального контроля проводятся хирургическое удаление первичной опухоли и лучевая терапия (ЛТ).

Однако, несмотря на интенсификацию терапии для пациентов группы высокого риска, результаты лечения все еще остаются неудовлетворительными. С момента открытия экспрессии на клетках НБ опухолевого маркера дисаialogанглиозида GD2 и проведения первых клинических исследований по применению ИТ для лечения рецидивов/рефрактерных форм НБ, прошло несколько десятилетий и в настоящее время использование ИТ в качестве одного из элементов постконсолидационного лечения для пациентов, достигших по меньшей мере частичного ответа (ЧО) на индукционную терапию, является стандартом во многих международных протоколах [9–13]. Моноклональные антитела (мАТ) к GD2 стали доступны в Российской Федерации относительно недавно [14]. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ИТ как один из элементов этапа постконсолидации у пациентов с НБ группы высокого риска стала применяться, начиная с конца 2018 г.

В данной статье представлены результаты ретроспективного несравнительного исследования эффективности терапии в рамках модифицированного протокола немецкой группы по изучению НБ NB2004 пациентов группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Поскольку в данной популяции только 4 пациента получили ИТ мАТ, представленные результаты являются крайне важными, поскольку демонстрируют эффективность стандартной мультимодальной терапии до эры внедрения ИТ в стандартную клиническую практику и могут служить основой для последующей сравнительной оценки новых методов лечения и разработки более эффективных подходов к терапии НБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ данных 151 пациента с НБ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.2012 по 12.2017 (72 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Сбор информации проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в формате Excel. Информацию об этапах терапии, проводившихся вне учреждения, получали из сопроводительной документации.

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев [15]. Оценка распространенности процесса осуществлялась по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [15].

К пациентам группы высокого риска относили детей с 4-й стадией по INSS в возрасте старше 12 месяцев на момент постановки диагноза независимо от статуса гена *MYCN* и больных любого возраста с любой стадией заболевания при выявлении амплификации гена *MYCN* [16].

Терапия проводилась в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детских гематологов и онкологов (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) (протокол NB-2004, главный исследователь профессор F. Berthold) [16]. Подробная схема лечения пациентов с НБ группы высокого риска представлена в Национальных клинических рекомендациях по лечению НБ, подготовленных на основе оригинального протокола NB-2004 и одобренных Минздравом России в 2020 г. [17]. Модификации оригинального протокола включали:

- использование в курсах N5 винкристина в дозе 1,5 мг/м² вместо виндезина;

- удлинение стандартного этапа индукционной терапии (6 курсов по схеме N5/N6) для пациентов с ответом на индукционный этап лечения хуже ЧО в виде дополнительных курсов на основе топотекана (курс N8) и с 01.2017 на основе комбинации иринотекана и темозоломида;

- изменение режима высокодозной химиотерапии перед ауто-ТГСК: с 01.2012 по 07.2013 применялся режим СЕМ (карбоплатин, этопозид, мелфалан), далее использовалась схема ТреоMel (треосульфат и мелфалан). Дозовый режим: треоосульфат 14 г/м² в дни –5, –4, –3 (кумулятивная доза 42 г/м²), мелфалан 140 мг/м² в день –2;

- подходы к ЛТ: пациенты с неизвестным МЙБГ (метайодбензилгуанидин)-статусом опухоли (иници-

альная скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ выполнялась после начала индукционной ПХТ) получали локальную ЛТ на ложе первичной опухоли в дозе 21 Гр. У пациентов с сохранением солитарного МЙБГ-позитивного метастатического очага на момент окончания индукционной терапии допускалось проведение на данную зону ЛТ в дозе 21 Гр;

- этап консолидации – терапия ^{131}I -МЙБГ стала доступна с 07.2014 и проводилась пациентам при наличии МЙБГ-позитивной остаточной опухоли и/или метастазов после завершения этапа индукционной терапии.

Объем хирургического лечения определялся по данным протокола операции (заключение оперирующего хирурга) и расценивался как макроскопически радикальное удаление опухоли (100%), макроскопически остаточная опухоль и биопсия.

Противопоказанием к проведению высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК была доказанная прогрессия заболевания (ПЗ) на индукционном этапе лечения или после ПХТ, тяжелая органная токсичность, ПХТ или послеоперационные осложнения. В случае токсичности или осложнений терапии решение об отказе от проведения ауто-ТГСК принималось коллегиально.

Этап постконсолидационного лечения включал проведение 9 курсов терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (изотретиноин, 13-цис-РК). Четыре пациента, включенных в исследование, получали ИТ МАТ на этапе постконсолидационной терапии в зарубежных клиниках.

Собранные данные об основном заболевании включали информацию о локализации первичной опухоли, результаты исследования статуса гена *MYCN*, стадию НБ по INSS, данные о проведенной терапии (количество циклов индукционной терапии, ответ на индукционную терапию, факт проведения ауто-ТГСК и схема высокодозной химиотерапии, хирургическое удаление опухоли, ЛТ). Анализировалась информация об исходах заболевания. Оценка эффективности терапии проводилась согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ (International Neuroblastoma Response Criteria) [15].

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до неблагоприятного события (ПЗ, рецидив, развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины) или даты последнего наблюдения за пациентом. Под ПЗ понимали появление любого нового опухолевого очага, увеличение любого доступного измерению очага > 25%, выявление поражения костного мозга

клетками НБ в случае, если ранее костный мозг не был поражен, у пациентов с ответом хуже полного ответа (ПО) на проведенную ранее терапию. Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у больных, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [17].

Отдельно была выделена популяция, представленная пациентами, достигшими ПО, очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и ЧО, завершившими индукционную терапию, консолидацию с применением высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК и дифференцировочную терапию 13-цис-РК (далее обозначена как популяция особого интереса).

Статистический анализ

В качестве описательной статистики для представления данных: возраст на момент постановки диагноза выбрано представление вида – медиана и межквартильный размах (QR).

Показатели БСВ и ОВ рассчитывались от даты постановки диагноза. БСВ и ОВ были оценены с использованием метода Каплана–Майера и представлены в виде оценок за 1, 2, 3 и 5 лет с доверительными интервалами (ДИ), рассчитанными с использованием двойного логарифмического преобразования. Проведен анализ подгрупп по факторам риска. БСВ и ОВ по данным за весь период наблюдения при разных уровнях факторов риска сопоставлены с помощью теста log-rank.

Все пациенты, включенные в исследование, или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на проведение терапии и использование данных в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов и факторы, влияющие на прогноз

За период с 01.2012 по 12.2017 (72 мес) в ретроспективное исследование был включен 151 пациент с НБ группы высокого риска. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 30,4 мес (разброс 19,9–47,5 мес); 78,8% (119/151) пациентов относились к возрастной группе 18 месяцев и старше, 7,3% (11/151) – к группе 12–18 месяцев, 13,9% (21/151) были младше 12 месяцев. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Средний интервал времени от даты установления диагноза до начала терапии составил 8 дней.

В абсолютном большинстве случаев – 88,7% (134/151) – первичная опухоль локализовалась в надпочечнике либо в забрюшинном пространстве. В 1 случае отмечено метастатическое распространение НБ без выявления локализации первичного очага.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с НБ группы высокого риска, включенных в ретроспективное исследование

Table 1

General characteristics of the high-risk neuroblastoma (NB) patients included in the retrospective study

Параметр Parameter	Значение Value
1	2
Все пациенты, <i>n</i> (%) All patients, <i>n</i> (%)	151 (100)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):	
мужской male	79 (52,3)
женский female	72 (47,7)
Возраст на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%): Age at diagnosis, <i>n</i> (%):	
< 1 года < 1 year old	21 (13,9)
1–1,5 года 1–1.5 years old	11 (7,3)
1,5–5 лет 1.5–5 years old	99 (65,6)
≥ 5 лет ≥ 5 years old	20 (13,2)
Возраст на момент постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), месяцы Age at diagnosis, median (Q1; Q3), months	30,4 (19,9; 47,5)
Первичная опухоль, <i>n</i> (%): Primary tumor, <i>n</i> (%):	
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	134 (88,7)
другая локализация other location	16 (10,6)
первичная опухоль отсутствует none	1 (0,7)
Статус гена MYCN, <i>n</i> (%): MYCN gene status, <i>n</i> (%):	
не амплифицирован not amplified	70 (46,3)
амплифицирован amplified	75 (49,7)
нет данных missing data	6 (4,0)
Стадия заболевания по INSS, <i>n</i> (%): Disease stage (INSS), <i>n</i> (%):	
1	4 (2,6)
2	6 (4,0)
3	7 (4,6)
4S	4 (2,6)
4	130 (86,2)
Количество циклов индукционной терапии, <i>n</i> (%): Number of cycles of the induction therapy, <i>n</i> (%):	
< 6	7 (4,6)
6	113 (74,8)
> 6	31 (20,6)
Хирургическое лечение, <i>n</i> (%): Surgery, <i>n</i> (%):	
макроскопически радикальное удаление опухоли macroscopic complete resection	60 (39,7)
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)
Длительность индукционной терапии, <i>n</i> (%): Duration of the induction therapy, <i>n</i> (%):	
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)
Высокодозная химиотерапия, <i>n</i> (%): High-dose chemotherapy, <i>n</i> (%):	
проводилась conducted	127 (84,1)
не проводилась not conducted	24 (15,9)
Режим кондиционирования (только для пациентов с ауто-ТГСК, <i>n</i> = 127), <i>n</i> (%): Conditioning regimen (only for the patients with auto-HSCT, <i>n</i> = 127), <i>n</i> (%):	
CEM	28 (22,0)
Treo/Mel	99 (78,0)

1	2
Ответ после индукционной терапии, <i>n</i> (%): Response after induction therapy, <i>n</i> (%):	
ПО CR	36 (23,8)
ОХЧО VGPR	37 (24,5)
ЧО PR	51 (33,8)
смешанный ответ (CO) mixed response (MR)	7 (4,6)
стабилизация заболевания (C3) stable disease (SD)	3 (2,0)
ПЗ progressive disease (PD)	11 (7,3)
неприменимо not applicable	6 (4,0)

У 49,7% (75/151) пациентов была выявлена амплификация гена MYCN.

Абсолютное большинство пациентов – 86,2% (130/151) – имели 4-ю стадию заболевания, 1–3-я/4S стадии заболевания были установлены у 13,9% (21/151) пациентов (таблица 1).

Не было отмечено статистически значимой разницы в БСВ в зависимости от пола и анатомической локализации первичной опухоли. Трехлетняя ОВ пациентов женского пола была статистически значимо выше и составила 67,9% (95% ДИ 55,8–77,4) против 55,6% (95% ДИ 44,0–65,8) у пациентов мужского пола ($p = 0,0405$) (таблицы 2, 3).

Пациенты в возрасте от 12 до 18 месяцев имели самые высокие показатели 3-летней БСВ – 63,6% (95% ДИ 29,7–84,5), самые низкие значения были получены в более старшей когорте больных (старше 5 лет) – 30,0% (95% ДИ 12,3–50,1), однако статистически значимые различия отсутствовали (таблица 2). При этом статистически значимых различий не было получено и при расчетах показателей ОВ (таблица 3).

Статус гена MYCN не оказывал статистически значимого влияния на БСВ и ОВ, хотя более высокие показатели 3-летней ОВ были у пациентов без амплификации MYCN 74,3% (95% ДИ 62,3–82,9) против 50,4% (95% ДИ 38,5–61,1%) у детей с выявлением амплификации MYCN ($p = 0,0749$) (таблицы 2, 3).

Стадия заболевания значимо влияла на прогноз. Дети с локализованными стадиями 1–3 по INSS и метастатической стадией 4S имели более высокие показатели 3-летней БСВ: 100,0% (95% ДИ 100,0–100,0) для 1-й и 3-й стадий и 75,0% (95% ДИ 12,8–96,1) для стадии 4S по сравнению с 4-й стадией – 29,2% (95% ДИ 21,6–37,1) ($p = 0,0010$) (таблица 2). Трехлетняя ОВ также была более высокой при локализованных стадиях НБ или при 4S стадии, при этом у больных с 4-й стадией по INSS она была самой низкой и составила 56,8% (95% ДИ 47,9–64,9) ($p = 0,0083$) (таблица 3). В группе пациентов с локализованными стадиями самые низкие показатели 3-летней БСВ 66,7% (95% ДИ 19,5–90,4) и 3-летней ОВ 83,3% (95% ДИ 27,3–97,5) были отмечены в группе больных со 2-й стадией по INSS ($n = 6$) (таблицы 2, 3).

Таблица 2

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (все пациенты)

Table 2

Event-free survival (EFS) calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (all the patients)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	151 (100)	36	76,2 (68,5–82,2)	78	48,3 (40,2–56,0)	95	37,0 (29,3–44,6)	100	33,3 (25,9–40,9)	
Пол: Gender:										
мужской male	79 (52,3)	20	74,7 (63,6–82,9)	45	43,0 (32,0–53,6)	55	30,2 (20,5–40,5)	55	30,2 (20,5–40,5)	0,2142
женский female	72 (47,7)	16	77,8 (66,3–85,7)	33	54,2 (42,0–64,8)	40	44,4 (32,7–55,4)	45	36,6 (25,5–47,8)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	21 (13,9)	7	66,7 (42,5–82,5)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	0,2352
1–1,5	11 (7,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
1,5–5	99 (65,6)	22	77,8 (68,2–84,8)	53	46,5 (36,4–55,9)	67	32,2 (23,3–41,5)	71	27,8 (19,3–36,9)	
≥ 5	20 (13,2)	3	85,0 (60,4–94,9)	11	45,0 (23,1–64,7)	14	30,0 (12,3–50,1)	15	25,0 (9,1–44,9)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	21 (13,9)	7	66,7 (42,5–82,5)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	10	52,4 (29,7–70,9)	0,1198
12–18	11 (7,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
≥ 18	119 (78,8)	25	79,0 (70,5–85,3)	64	46,2 (37,1–54,9)	81	31,9 (23,7–40,3)	86	27,3 (19,6–35,6)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	134 (88,7)	34	74,6 (66,4–81,2)	70	47,8 (39,1–55,9)	84	37,2 (29,0–45,3)	87	34,8 (26,8–42,9)	0,4581
другая локализация other location	16 (10,6)	2	87,5 (58,6–96,7)	7	56,2 (29,5–76,2)	10	37,5 (15,4–59,8)	12	23,4 (6,5–46,3)	
отсутствует none	1 (0,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (46,4)	10	85,7 (75,1–92,0)	32	54,3 (42,0–65,1)	44	37,1 (26,0–48,3)	48	31,2 (20,8–42,2)	0,5110
амплифицирован amplified	75 (49,7)	26	65,3 (53,4–74,9)	42	44,0 (32,6–54,8)	45	39,9 (28,8–50,7)	46	38,3 (27,3–49,2)	
нет данных missing data	6 (4,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	33,3 (4,6–67,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0010
2	6 (4,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	2	66,7 (19,5–90,4)	3	33,3 (1,4–75,5)	
3	7 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	130 (86,1)	34	73,8 (65,4–80,5)	76	41,5 (33,0–49,8)	92	29,2 (21,6–37,1)	96	25,9 (18,7–33,7)	
4S	4 (2,6)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стадия: Stage: 1–3/4S	21 (13,9)	2	90,5 (67,0– 97,5)	2	90,5 (67,0– 97,5)	3	85,7 (62,0– 95,2)	4	80,0 (54,9– 92,0)	< 0,0001
4	130 (86,1)	34	73,8 (65,4– 49,8)	76	41,5 (33,0– 49,8)	92	29,2 (21,6– 37,1)	96	25,9 (18,7– 33,7)	
Количество циклов индукцион- ной терапии: Number of cycles of the induction therapy: < 6	7 (4,6)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	113 (74,8)	25	77,9 (69,0– 84,5)	52	54,0 (44,4– 62,6)	67	40,6 (31,5– 49,5)	70	37,8 (28,8– 46,6)	
> 6	31 (20,5)	5	83,9 (65,5– 92,9)	20	35,5 (19,4– 51,9)	22	29,0 (14,5– 45,3)	24	21,2 (8,6– 37,4)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	60 (39,7)	10	83,3 (71,2– 90,7)	28	53,3 (40,0– 65,0)	36	39,8 (27,4– 51,9)	38	36,2 (24,2– 48,3)	< 0,0001
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)	21	74,7 (63,9– 82,7)	42	49,4 (38,3– 59,6)	51	38,5 (28,1– 48,8)	54	34,4 (24,3– 44,7)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)	5	37,5 (8,7–67,4)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)	22	71,8 (60,4– 80,4)	37	52,6 (41,0– 62,9)	49	37,0 (26,4– 47,6)	51	34,3 (24,0– 44,9)	0,9795
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)	14	80,8 (69,8– 88,2)	41	43,8 (32,3– 54,8)	46	36,9 (26,0– 47,9)	49	32,3 (21,8– 43,2)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	127 (84,1)	19	85,0 (77,6– 90,2)	59	53,5 (44,5– 61,8)	75	40,8 (32,2– 49,2)	79	37,3 (28,9– 45,7)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (15,9)	17	29,2 (13,0– 47,6)	19	20,8 (7,6–38,5)	20	16,7 (5,2–33,7)	21	12,5 (3,1–28,7)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 127): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 127):										
CEM	28 (22,0)	6	78,6 (58,4– 89,8)	17	39,3 (21,7– 56,5)	18	35,7 (18,9– 53,0)	18	35,7 (18,9– 53,0)	0,5202
Treo/Mel	99 (78,0)	13	86,9 (78,5– 92,2)	42	57,6 (47,2– 66,6)	57	42,2 (32,4– 51,7)	61	37,6 (27,9– 47,1)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	6	83,3 (66,6– 92,1)	17	52,8 (35,5– 67,4)	21	41,3 (25,2– 56,7)	22	37,9 (22,1– 53,5)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	37 (24,5)	4	89,2 (73,7– 98,8)	12	67,6 (50,0– 80,1)	15	83,3 (66,6– 92,1)	18	51,1 (34,0– 35,8)	
ЧО PR	51 (33,8)	8	84,3 (71,1– 91,8)	27	47,1 (33,0– 59,9)	36	29,3 (17,6– 42,0)	36	29,3 (17,6– 42,0)	
СО MR	7 (4,6)	1	85,7 (33,4– 97,9)	4	42,9 (9,8–73,4)	5	28,6 (4,1–61,2)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	2	33,3 (0,9–77,4)	
ПЗ PD	11 (7,3)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
неприменимо not applicable	6 (4,0)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD ПЗ PD	134 (88,7)	19	85,8 (78,7–90,7) 0,0 (NA–NA)	61	54,5 (45,7–62,5) 0,0 (NA–NA)	78	41,7 (33,2–49,8) 0,0 (NA–NA)	83	37,6 (29,3–45,8) 0,0 (NA–NA)	< 0,0001
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО CR ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	36 (23,8)	6	83,3 (66,6–92,1) 86,7 (78,3–92,1)	17	52,8 (35,5–67,4) 55,1 (44,7–64,3)	21	41,3 (25,2–56,7) 41,8 (32,0–51,3)	22	37,9 (22,1–53,5) 37,5 (27,9–47,0)	0,7479
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	73 (48,3)	10	86,3 (76,0–92,4) 85,2 (73,6–92,0)	29	60,3 (48,1–70,4) 47,5 (34,6–59,4)	36	50,5 (38,6–61,3) 31,1 (20,0–42,8)	40	44,5 (32,8–55,6) 29,3 (18,5–41,0)	0,0802

Примечание. Здесь и в таблицах 3–7: ¹ – оценка по методу Каплана–Мейера и 95% ДИ, рассчитанный с использованием log-log-преобразования; ² – log-rank-тест по данным за весь период наблюдения.

Note. Here and in tables 3–7: ¹ – Kaplan–Meier estimate and 95% confidence interval (CI) calculated using a log-log transform; ² – log-rank test over the entire follow-up period.

Таблица 3

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (все пациенты)

Table 3

Overall survival (OS) calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (all the patients)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	151 (100)	25	83,4 (76,5–88,5)	43	71,5 (63,6–78,0)	58	61,5 (53,2–68,7)	74	49,4 (40,9–57,3)	
Пол: Gender:										
мужской male	79 (52,3)	16	79,7 (69,1–87,2)	28	64,6 (53,0–74,0)	35	55,6 (44,0–65,8)	44	43,5 (32,2–54,1)	0,0405
женский female	72 (47,7)	9	87,5 (77,4–93,3)	15	79,2 (67,8–86,9)	23	67,9 (55,8–77,4)	30	56,0 (43,2–67,0)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	21 (13,9)	6	71,4 (47,2–86,0)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	0,8001
1–1,5	11 (7,3)	3	72,7 (37,1–90,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
1,5–5	99 (65,6)	14	85,9 (77,3–91,4)	26	73,7 (69,9–81,3)	40	59,5 (49,1–68,4)	52	45,3 (34,8–55,1)	
≥ 5	20 (13,2)	2	90,0 (65,6–97,4)	4	80,0 (55,1–92,0)	5	75,0 (50,0–88,7)	9	54,0 (30,0–73,0)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	21 (13,9)	6	71,4 (47,2–86,0)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,1 (33,8–74,9)	9	57,2 (33,8–74,9)	0,6664
12–18	11 (7,3)	3	72,7 (37,1–90,3)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	4	63,6 (29,7–84,5)	
≥ 18	119 (78,8)	16	86,6 (79,0–91,5)	30	74,8 (66,0–81,6)	45	62,1 (52,7–70,1)	61	46,7 (37,2–55,7)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство gland/retroperitoneum	134 (88,7)	23	82,8 (75,3–88,2)	39	70,9 (62,4–77,8)	52	61,1 (52,2–68,7)	65	50,3 (41,3–58,6)	0,2094
другая локализация other location	16 (10,6)	2	87,5 (58,6–96,7)	3	81,2 (52,5–93,5)	5	68,8 (40,5–85,6)	8	42,4 (15,7–67,2)	
отсутствует none	1 (0,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (46,4)	5	92,9 (83,7–97,0)	12	82,9 (71,8–89,9)	18	74,3 (62,3–82,9)	28	58,5 (45,7–69,3)	0,0749
амплифицирован amplified	75 (49,7)	20	73,3 (91,8–81,9)	31	58,7 (46,7–68,8)	37	50,4 (38,5–61,1)	40	45,6 (33,9–56,6)	
нет данных missing data	6 (4,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	50,0 (11,1–80,4)	6	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0083
2	6 (4,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	1	83,3 (27,3–97,5)	
3	7 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	130 (86,1)	23	82,3 (74,6–87,9)	41	68,5 (59,7–75,7)	56	56,8 (47,9–64,9)	72	42,9 (34,0–51,5)	
4S	4 (2,6)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	1	75,0 (12,8–96,1)	
Стадия: Stage:										
1–3/4S	21 (13,9)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	2	90,5 (67,0–97,5)	0,0003
4	130 (86,1)	23	82,3 (74,6–87,9)	41	68,5 (59,7–75,7)	56	56,8 (47,9–64,9)	72	42,9 (34,0–51,5)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (4,6)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	113 (74,8)	16	85,8 (77,9–91,1)	27	76,1 (67,1–82,9)	37	67,2 (57,7–75,0)	48	55,7 (45,7–64,6)	
> 6	31 (20,5)	3	90,3 (72,9–96,8)	10	67,7 (48,4–81,2)	15	51,2 (32,6–67,1)	20	34,2 (18,1–50,9)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	60 (39,7)	6	90,0 (79,1–95,4)	14	76,7 (63,8–85,5)	17	71,6 (58,3–81,3)	25	56,8 (43,0–68,5)	< 0,0001
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	83 (55,0)	15	81,9 (71,8–88,7)	24	71,1 (60,0–79,6)	35	57,7 (46,3–67,5)	41	48,9 (37,4–59,4)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (5,3)	4	50,0 (15,2–77,5)	5	37,5 (8,7–67,4)	6	25,0 (3,7–55,8)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	78 (51,7)	15	80,8 (70,1–87,9)	24	69,2 (57,7–78,2)	30	61,4 (49,7–71,2)	37	50,1 (37,9–61,1)	0,7514
> медианы (131 день) > median (131 days)	73 (48,3)	10	86,3 (76,0–92,4)	19	74,0 (62,3–82,5)	28	61,5 (49,3–71,6)	37	48,1 (36,0–59,1)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	127 (84,1)	11	91,3 (84,9–95,1)	27	78,7 (70,6–84,9)	40	68,4 (59,5–75,7)	54	55,7 (46,3–64,1)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (15,9)	14	41,7 (22,2–60,1)	16	33,3 (15,9–51,9)	20	25,0 (10,2–43,1)	20	15,6 (4,4–33,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, $n = 127$): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, $n = 127$):										
CEM	28 (22,0)	3	89,3 (70,4– 96,4)	9	67,9 (47,3– 81,8)	14	50,0 (30,6– 66,6)	16	42,9 (24,6– 60,0)	0,1068
Treo/Mel	99 (78,0)	8	91,9 (84,5– 95,9)	18	81,8 (72,7– 88,1)	26	73,6 (63,7– 81,2)	38	58,9 (48,0– 68,4)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	6	88,9 (73,1– 95,7)	9	75,0 (57,5– 86,1)	12	66,4 (48,5– 79,4)	16	53,7 (35,7– 68,7)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	37 (24,5)	3	91,9 (76,9– 97,3)	4	89,2 (73,7– 95,8)	6	83,8 (67,4– 92,4)	10	71,5 (53,2– 83,6)	
ЧО PR	51 (33,8)	4	92,2 (80,4– 97,0)	13	74,5 (60,2– 84,3)	20	60,6 (45,8– 72,5)	26	47,3 (32,7– 60,5)	
СО MR	7 (4,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	85,7 (33,4– 97,9)	3	57,1 (17,2– 83,7)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	
ПЗ PD	11 (7,3)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
неприменимо not applicable	6 (4,0)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	134 (88,7)	11	91,8 (85,7– 94,4)	28	79,1 (71,2– 85,1)	42	68,5 (59,9– 75,7)	58	55,0 (45,8– 63,2)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (7,3)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	36 (23,8)	4	88,9 (73,1– 95,7)	9	75,0 (57,5– 86,1)	12	66,4 (48,5– 79,4)	16	53,7 (35,7– 68,7)	0,8105
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	98 (64,9)	7	92,9 (85,6– 96,5)	19	80,6 (71,3– 87,2)	30	69,3 (59,1– 77,4)	42	55,5 (44,7– 65,0)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО CR/VGPR	73 (48,3)	7	90,4 (80,9– 95,3)	13	82,2 (71,3– 89,2)	18	75,2 (63,6– 83,6)	26	62,6 (50,0– 72,9)	0,0231
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	61 (40,4)	4	93,4 (83,5– 97,5)	15	75,4 (62,6– 84,4)	24	60,5 (47,0– 71,5)	32	45,9 (32,8– 58,2)	

У пациентов с 4-й стадией заболевания важным прогностическим фактором являлось наличие амплификации гена *MYCN*. Так, 3-летняя БСВ составила 22,2% (95% ДИ 12,3–34,0) и 3-летняя ОВ – 34,8% (95% ДИ 22,5–47,5) у пациентов с наличием амплификации гена *MYCN* и 3-летняя БСВ 37,1% (95% ДИ 26,0–48,3) и ОВ 74,3% (95% ДИ 62,3–82,9) у пациентов без амплификации ($p = 0,0234$ для БСВ и $p = 0,0004$ для ОВ) (таблицы 4, 5).

Терапия и факторы, влияющие на прогноз

Большинство пациентов – 74,8% (113/151) – получили 6 циклов индукционной терапии. Медиана длительности индукции составила 131 день (разброс

121–153 дня). Шесть (4,0%) пациентов из 151 не завершили этап индукционной терапии по следующим причинам: в 3/6 случаях – ранняя ПЗ, в 1/6 – постоперационные осложнения, в 2/6 – смерть от осложнений хирургического лечения.

В 20,5% (31/151) случаев отмечено удлинение индукции с медианой курсов 8 (разброс 7–10).

У 60/151 (39,7%) пациентов выполнено радикальное хирургическое удаление первичной опухоли, у 83/151 (55,0%) проведена операция в объеме сохранения макроскопически остаточного образования и у 8/151 (5,3%) оперативное лечение не выполнялось или была проведена только биопсия первичной опухоли. Не было отмечено разницы в БСВ при выпол-

нении операции в любом объеме кроме биопсии или ее отсутствия ($p < 0,0001$) (таблица 2). При оценке 3-летней ОБ самые низкие показатели были отмечены у больных, которым не выполнялась операция или была проведена только биопсия – 25,0% (95% ДИ 3,7–55,8) ($p < 0,0001$) (таблица 3). В группе больных с 4-й стадией заболевания объем операции (макроскопически радикальная/макроскопически остаточная опухоль) также не влиял на прогноз, кроме пациентов, которым была проведена биопсия или хирургическое лечение не выполнялось. Для этой группы 3-летняя БСВ была равна 0,0% и 3-летняя ОБ – 25,0% (95% ДИ 3,7–55,8) (таблицы 4, 5).

У абсолютного большинства пациентов – 88,7% (134/151) – был отмечен какой-либо из вариантов ответа на индукционный этап терапии (ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ), при этом у 48,3% (73/151) был достигнут хороший ответ – ПО/ОХЧО. У 11/151 (7,3%) больных была констатирована ПЗ и отдаленный прогноз для этих пациентов был крайне плохим.

В общей когорте больные, достигшие ПО/ОХЧО, имели несколько более высокие показатели 3-летней БСВ – 50,5% (95% ДИ 38,6–61,3) против 31,1% (95% ДИ 20,0–42,8) у пациентов с ЧО/СО/СЗ, хотя статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,0802$). Статистически значимые различия были получены в отношении ОБ: у больных с ПО/ОХЧО 3-летняя ОБ была выше и составила 75,2% (95% ДИ 63,6–83,6), чем у пациентов с худшим ответом на индукционную терапию 60,5% (95% ДИ 47,0–71,5) ($p = 0,0231$). В группе больных с 4-й стадией ответ на индукцию не влиял на выживаемость за исключением пациентов с ПЗ, для которых 3-летняя ОБ была самой низкой и составила 9,1% (95% ДИ 0,5–33,3).

Большинство пациентов – 84,1% (127/151) – получили высокодозную химиотерапию, при которой наиболее часто используемым режимом кондиционирования был Treo/Mel, применявшийся в 78% (99/127) случаев (таблица 1).

Факт проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК оказывал статистически значимое влияние на прогноз. Трехлетняя БСВ при проведении ауто-ТГСК была выше и составила 40,8% (95% ДИ 32,2–49,2), без высокодозной химиотерапии этот показатель был статистически значимо ниже – 16,7% (95% ДИ 5,2–33,7) ($p < 0,0001$). Трехлетняя ОБ также была выше у больных при проведении ауто-ТГСК 68,4% (95% ДИ 59,5–75,7) против 25,0% (95% ДИ 10,2–43,1) в группе без трансплантации ($p < 0,0001$). Лучшие показатели выживаемости сохранялись при проведении ауто-ТГСК и у пациентов с 4-й стадией НБ. Режим кондиционирования не влиял на БСВ, но более высокие показатели 3-летней ОБ, составившей 73,6% (95% ДИ 63,7–81,2), были

достигнуты при использовании режима TreoMel по сравнению с режимом СЕМ 50,0% (95% ДИ 30,6–66,6) ($p = 0,1068$).

ЛТ как один из элементов локального контроля над заболеванием получили 37/151 (24,5%) пациентов и в этой группе 3-летняя БСВ была несколько выше – 45,9% (95% ДИ 29,6–60,9), чем в группе больных, которым ЛТ не проводилась, – 114/151 (75,5%) – 34,1% (95% ДИ 25,5–42,8) ($p = 0,0508$). При этом в группе больных с 4-й стадией заболевания по INSS разница в БСВ была статистически значимой и показатели составили 39,4% (95% ДИ 23,1–55,4) для пациентов с ЛТ против 25,7% (95% ДИ 17,5–34,7) в группе больных без ЛТ ($p = 0,0295$) (приложение, таблицы 1–7, рисунки 1–4). Статистически значимой разницы в 3-летней ОБ получено не было, хотя этот показатель в группе больных, получивших ЛТ, был выше – 70,3% (95% ДИ 52,8–82,3) против 58,6% (95% ДИ 49–67,1) у пациентов без ЛТ ($p = 0,1801$). Отсутствие статистически значимой разницы в 3-летней ОБ сохранялось и в подгруппе пациентов с 4-й стадией заболевания по INSS (приложение, таблицы 1–7, рисунки 1–4). Трехлетняя ОБ в группе с ЛТ с 4-й стадией составила 66,7% (95% ДИ 47,9–80,0), без ЛТ – 53,5% (95% ДИ 43,1–62,8) ($p = 0,1344$).

В общей когорте 4/151 пациента получили ИТ МАТ динутуксимабом бета в зарубежных клиниках.

Отдельно был проведен анализ ОБ и БСВ в популяции особого интереса – у пациентов, достигших ПО, ОХЧО или ЧО, завершивших индукционную терапию, получивших консолидацию с высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК и дифференцировочную терапию 13-цис-РК. Описанным критериям соответствовали 77 пациентов (таблица 6). В данной популяции число мальчиков превышало число девочек: 53,2% (41/77) и 46,8% (36/77) соответственно. Медиана возраста пациентов и их распределение по возрастным группам были сопоставимы с таковыми в общей популяции включенных в исследование детей. Аналогично общей популяции в 89,6% (69/77) случаев первичная опухоль локализовалась в надпочечнике либо в забрюшинном пространстве. У 49,4% (38/77) пациентов была выявлена амплификация гена *MYCN*. Четвертая стадия заболевания была установлена у 75,3% (58/77) пациентов, стадии 1–3/4S – у 24,7% (19/77); 90,9% (70/77) и 9,1% (7/77) пациентов получили 6 и более 6 циклов индукционной терапии соответственно, средняя продолжительность которой составила 131 день. Согласно критериям отбора в популяцию особого интереса все пациенты получили высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК (таблица 6).

Так же, как и в общей популяции, пациенты в возрасте от 12 до 18 месяцев имели самые высокие показатели 3-летней БСВ – 100,0% (95% ДИ 100,0–

Таблица 4

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция пациентов с 4-й стадией заболевания)

Table 4

EFS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population with stage 4 disease)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	130 (100)	34	73,8 (65,4–80,5)	76	41,5 (33,0–49,8)	92	29,2 (21,6–37,1)	96	25,9 (18,7–33,7)	
Пол: Gender:										
мужской male	70 (53,8)	18	74,3 (62,3–82,9)	43	38,6 (27,3–49,7)	53	24,1 (14,8–34,6)	53	24,1 (14,8–34,6)	0,4315
женский female	60 (46,2)	16	73,3 (60,2–82,7)	33	45,0 (32,2–57,0)	39	35,0 (23,3–47,0)	43	28,1 (17,4–39,8)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	11 (8,5)	5	54,5 (22,9–78,0)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	0,4808
1–1,5	9 (6,9)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	
1,5–5	90 (69,2)	22	75,6 (65,3–83,2)	53	41,1 (30,9–51,0)	66	26,5 (17,9–36,0)	69	22,9 (14,8–32,1)	
≥ 5	20 (15,4)	3	85,0 (60,4–94,9)	11	45,0 (23,1–64,7)	14	30,0 (12,3–50,1)	15	25,0 (9,1–44,9)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	11 (8,5)	5	54,5 (22,9–78,0)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	8	27,3 (6,5–53,9)	0,3452
12–18	9 (6,9)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	4	55,6 (20,4–80,5)	
≥ 18	110 (84,6)	25	77,3 (68,3–84,0)	64	41,8 (32,5–50,8)	80	27,2 (19,2–35,7)	84	23,3 (15,8–31,6)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	116 (89,2)	33	71,6 (62,4–78,9)	69	40,5 (31,6–49,3)	83	61,1 (28,4–36,8)	85	26,6 (18,9–34,9)	0,5149
другая локализация other localization	13 (10,0)	1	92,3 (56,6–98,9)	6	53,8 (24,8–76,0)	8	38,5 (14,1–62,8)	10	23,1 (5,6–47,5)	
отсутствует none	1 (0,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (53,8)	10	85,7 (75,1–92,0)	32	54,3 (42,0–65,1)	44	37,1 (26,0–48,3)	48	31,2 (20,8–42,2)	0,0234
амплифицирован amplified	54 (41,5)	24	55,6 (41,4–67,6)	40	25,9 (15,2–38,0)	42	22,2 (12,3–34,0)	42	22,2 (12,3–34,0)	
нет данных missing data	6 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	33,3 (4,6–67,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (5,4)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	0,0009
6	94 (72,3)	23	75,5 (65,5–83,0)	50	46,8 (36,5–56,5)	64	31,9 (22,8–41,4)	66	29,7 (20,9–39,1)	
> 6	29 (22,3)	5	82,8 (63,4–92,4)	20	31,0 (15,6–47,9)	22	24,1 (10,7–40,5)	24	15,1 (4,5–31,4)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	48 (36,9)	9	81,2 (67,1–89,8)	27	43,7 (29,6–57,1)	34	29,2 (17,2–42,3)	35	26,9 (15,3–39,9)	0,0002
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	74 (56,9)	20	73,0 (61,3–81,6)	41	44,6 (33,1–55,5)	50	32,3 (22,0–43,0)	53	27,9 (18,1–38,5)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (6,2)	5	37,5 (8,7–67,4)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	64 (49,2)	21	67,2 (54,2–77,2)	36	43,8 (31,4–55,4)	47	26,6 (16,5–37,7)	48	25,0 (15,2–36,0)	0,5297
> медианы (131 день) > median (131 days)	66 (50,8)	13	80,3 (68,5–88,1)	40	39,4 (27,7–50,9)	45	31,7 (21,0–43,1)	48	26,7 (16,6–37,9)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	106 (81,5)	17	84,0 (75,5–89,7)	57	46,2 (36,5–55,4)	72	32,0 (23,4–40,9)	75	28,9 (20,5–37,7)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (18,5)	17	29,2 (13,0–47,6)	19	20,8 (7,6–38,5)	20	16,7 (5,2–33,7)	21	12,5 (3,1–28,7)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 106): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 106):										
CEM	23 (21,7)	6	73,9 (50,9–87,3)	17	26,1 (10,6–44,7)	18	21,7 (7,9–39,9)	18	21,7 (7,9–39,9)	0,1197
Treo/Mel	83 (78,3)	11	86,7 (77,3–92,4)	40	51,8 (40,6–61,9)	54	34,8 (24,8–45,0)	57	30,8 (21,1–40,9)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	4	84,0 (62,8–93,7)	15	40,0 (21,3–58,1)	18	28,0 (12,4–46,0)	18	28,0 (12,4–46,0)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	31 (23,8)	4	87,1 (69,2–95,0)	12	61,3 (42,0–75,8)	15	51,6 (33,0–67,4)	18	41,7 (24,4–58,1)	
ЧО PR	47 (36,2)	8	83,0 (68,8–91,1)	27	42,6 (28,4–56,0)	36	23,2 (12,4–36,0)	36	23,2 (12,4–36,0)	
СО MR	7 (5,4)	1	85,7 (33,4–97,9)	4	42,9 (9,8–73,4)	5	28,6 (4,1–61,2)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	2	33,3 (0,9–77,4)	
ПЗ PD	11 (8,5)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
неприменимо not applicable	6 (4,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	113 (86,9)	17	85,0 (76,9–90,4)	59	47,8 (38,3–56,6)	75	33,6 (25,0–42,3)	79	29,8 (21,6–38,4)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (8,5)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	11	0,0 (NA–NA)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	4	84,0 (62,8–93,7)	15	40,0 (21,3–58,1)	18	28,0 (12,4–46,0)	18	28,0 (12,4–46,0)	0,4497
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	88 (67,7)	13	85,2 (75,9–91,1)	44	50,0 (39,2–59,9)	57	35,2 (25,4–45,1)	61	30,3 (21,0–40,1)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО/ОХЧО CR/VGPR	56 (43,1)	8	85,7 (73,5– 92,6)	27	51,8 (38,1– 63,9)	33	41,1 (28,2– 53,5)	36	35,4 (23,2– 47,9)	0,2311
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	57 (43,8)	9	84,2 (71,9– 91,5)	32	43,9 (30,8– 56,2)	42	26,2 (15,6– 38,0)	43	24,3 (14,1– 36,0)	
Число зон метастатического поражения: Number of metastatic lesions:										
1	15 (11,5)	4	73,3 (43,6– 89,1)	6	60,0 (31,8– 79,7)	7	53,3 (26,3– 74,4)	7	53,3 (26,3– 74,4)	0,0533
> 1	115 (88,5)	30	73,9 (64,9– 81,0)	70	39,1 (30,2– 47,9)	85	26,0 (18,4– 34,3)	89	22,4 (15,2– 30,4)	

Таблица 5

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция пациентов с 4-й стадией заболевания)

Table 5

OS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population with stage 4 disease)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-зна- чение ² p-value ²
		Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	Собы- тия, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	130 (100)	23	82,3 (74,6– 87,9)	41	68,5 (59,7– 75,7)	56	56,8 (47,9– 64,9)	72	42,9 (34,0– 51,5)	
Пол: Gender:										
мужской male	70 (53,8)	14	80,0 (68,6– 87,6)	26	62,9 (50,4– 73,0)	33	52,7 (40,4– 63,6)	42	38,8 (27,3– 50,2)	0,1069
женский female	60 (46,2)	9	85,0 (73,2– 91,9)	15	75,0 (62,0– 84,1)	23	61,7 (48,2– 72,6)	30	48,1 (34,5– 60,4)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	11 (8,5)	4	63,6 (29,7– 84,5)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	0,6895
1–1,5	9 (6,9)	3	66,7 (28,2– 87,8)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	
1,5–5	90 (69,2)	14	84,4 (75,2– 90,5)	26	71,1 (60,6– 79,3)	40	55,4 (44,5– 65,0)	52	39,9 (29,3– 50,2)	
≥ 5	20 (15,4)	2	90,0 (65,6– 97,4)	4	80,0 (55,1– 92,0)	5	75,0 (50,0– 88,7)	9	54,0 (30,0– 73,0)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	11 (8,5)	4	63,6 (29,7– 84,5)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	7	36,4 (11,2– 62,7)	0,7093
12–18	9 (6,9)	3	66,7 (28,2– 87,8)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	4	55,6 (20,4– 80,5)	
≥ 18	110 (84,6)	16	85,5 (77,4– 90,8)	30	72,7 (63,4– 80,1)	45	59,0 (49,2– 67,5)	61	42,5 (32,8– 51,8)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	116 (89,2)	22	81,0 (72,6– 87,1)	38	67,2 (57,9– 75,0)	51	55,9 (46,4– 64,4)	64	43,5 (34,1– 52,5)	0,2379
другая локализация other location	13 (10,0)	1	92,3 (56,6– 98,9)	2	84,6 (51,2– 95,9)	4	69,2 (37,3– 87,2)	7	41,5 (14,4– 67,2)	
отсутствует none	1 (0,8)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	70 (53,8)	5	92,9 (83,7–97,0)	12	82,9 (71,8–89,9)	18	74,3 (62,3–82,9)	48	31,2 (20,8–42,2)	0,5110
амплифицирован amplified	54 (41,5)	18	66,7 (52,4–77,5)	29	46,3 (32,7–58,8)	35	34,8 (22,5–47,5)	46	38,3 (27,3–49,2)	
нет данных missing data	6 (4,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	50,0 (11,1–80,4)	6	0,0 (NA–NA)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	7 (5,4)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	6	14,3 (0,7–46,5)	< 0,0001
6	94 (72,3)	14	85,1 (76,2–90,9)	25	73,4 (63,2–81,2)	35	62,8 (52,2–71,6)	46	49,2 (38,3–59,1)	
> 6	29 (22,3)	3	89,7 (71,3–96,5)	10	65,5 (45,4–79,7)	15	47,8 (28,9–64,5)	20	29,4 (14,1–46,6)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	48 (36,9)	5	89,6 (76,8–95,5)	13	72,9 (58,0–83,3)	16	66,7 (51,5–78,1)	24	48,3 (33,3–61,9)	0,0001
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	74 (56,9)	14	81,1 (70,2–88,3)	23	68,9 (57,0–78,1)	34	53,8 (41,8–64,4)	40	44,1 (32,1–55,3)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	8 (6,2)	4	50,0 (15,2–77,5)	5	37,5 (8,7–67,4)	6	25,0 (3,7–55,8)	8	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	64 (49,2)	14	78,1 (65,9–86,4)	23	64,1 (51,0–74,5)	29	54,7 (41,8–65,9)	36	40,8 (27,9–53,2)	0,7656
> медианы (131 день) > median (131 days)	66 (50,8)	9	86,4 (75,4–92,7)	18	72,7 (60,3–81,9)	27	58,9 (46,1–69,7)	36	44,2 (31,8–55,9)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	106 (81,5)	9	91,5 (84,3–95,5)	25	76,4 (67,1–83,4)	38	64,1 (54,1–72,4)	52	49,0 (38,8–58,4)	< 0,0001
не проводилась not conducted	24 (18,5)	14	41,7 (22,2–60,1)	16	33,3 (15,9–51,9)	18	25,0 (10,2–43,1)	20	15,6 (4,4–33,1)	
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 106): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 106):										
CEM	23 (21,7)	3	87,0 (64,8–95,6)	9	60,9 (38,3–77,4)	14	39,1 (19,9–58,0)	16	30,4 (13,5–49,3)	0,0155
Treo/Mel	83 (78,3)	6	92,8 (84,6–96,7)	16	80,7 (70,5–87,7)	24	71,0 (59,9–79,5)	36	53,8 (41,9–64,4)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy:										
ПО CR	25 (19,2)	2	92,0 (71,6–97,9)	7	72,0 (50,1–85,5)	10	60,0 (38,4–76,1)	14	42,3 (22,5–60,8)	< 0,0001
ОХЧО VGPR	31 (23,8)	3	90,3 (72,9–96,8)	4	87,1 (69,2–95,0)	6	80,6 (61,9–90,8)	10	66,0 (45,7–80,2)	
ЧО PR	47 (36,2)	4	91,5 (78,9–96,7)	13	72,3 (57,2–82,9)	20	57,2 (41,8–69,9)	26	42,4 (27,6–56,5)	
СО MR	7 (5,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	85,7 (33,4–97,9)	3	57,1 (17,2–83,7)	5	28,6 (4,1–61,2)	
СЗ SD	3 (2,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	1	66,7 (5,4–94,5)	
ПЗ PD	11 (8,5)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
неприменимо not applicable	6 (4,6)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	6	0,0 (NA–NA)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	113 (86,9)	9	92,0 (85,3– 95,8)	26	77,0 (68,1– 83,7)	40	64,5 (54,9– 72,6)	56	48,6 (38,8– 57,7)	< 0,0001
ПЗ PD	11 (8,5)	8	27,3 (6,5–53,9)	9	18,2 (2,9–44,2)	10	9,1 (0,5–33,3)	10	9,1 (0,5–33,3)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО CR	25 (19,2)	2	92,0 (71,6– 97,9)	7	72,0 (50,1– 85,5)	10	60,0 (38,4– 76,1)	14	42,3 (22,5– 60,8)	0,5443
ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	88 (67,7)	7	92,0 (84,0– 96,1)	19	78,4 (68,3– 85,6)	30	65,8 (54,9– 74,7)	42	50,2 (38,9– 60,5)	
Ответ после индукционной ПХТ: Response after induction chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR	56 (43,1)	5	91,1 (79,9– 96,2)	11	80,4 (67,3– 88,6)	16	71,4 (57,7– 81,4)	24	55,5 (41,2– 67,7)	0,0667
ЧО/СО/СЗ PR/MR/SD	57 (43,8)	4	93,0 (82,4– 97,3)	15	73,7 (60,2– 83,2)	24	57,7 (43,8– 69,3)	32	41,9 (28,5– 54,7)	
Число зон метастатического поражения: Number of metastatic lesions:										
1	15 (11,5)	3	80,0 (50,0– 93,1)	5	66,7 (37,5– 84,6)	5	66,7 (37,5– 84,6)	6	58,3 (29,3– 78,9)	0,0533
> 1	115 (88,5)	20	82,6 (74,4– 88,4)	36	68,7 (59,4– 76,3)	51	55,6 (46,0– 64,1)	66	41,0 (31,6– 50,1)	

100,0), самые низкие значения были получены в когорте пациентов старше 5 лет – 46,2% (95% ДИ 19,2–69,6) (таблица 7). При этом не было отмечено различий в показателях ОВ (таблица 8). У пациентов с амплификацией гена *MYCN* показатели 3-летней БСВ были выше, чем у пациентов без амплификации и составили 73,5% (95% ДИ 56,3–84,8) и 48,6% (95% ДИ 32,0–63,4) соответственно ($p = 0,0071$). Показатели 3-летней ОВ были выше у пациентов без амплификации гена *MYCN* и составили 97,3% (95% ДИ 82,3–99,6) против 91,8% (95% ДИ 76,7–97,3) у больных с амплификацией гена *MYCN* ($p < 0,0001$). Локализация первичной опухоли не оказывала влияния на БСВ.

Для пациентов с локализованными стадиями заболевания и стадией 4S БСВ и ОВ были статистически значимо выше, чем у пациентов с 4-й стадией, для которых 3-летняя БСВ составила 48,1% (95% ДИ 34,8–60,2), 3-летняя ОВ – 91,3% (95% ДИ 80,3–96,3) (таблицы 7, 8).

Трехлетняя БСВ у пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение, и у больных, которым была выполнена нерадикальная операция, составила 100,0% (95% ДИ 100,0–100,0) и 87,6% (95% ДИ 72,8–94,6) соответственно ($p = 0,0123$). ПО на индукцию достиг 21/77 (27,3%) пациент, и эта группа не имела преимуществ в выживаемости по сравнению с больными, достигшими ОХЧО/ЧО.

Режим высокодозной химиотерапии не оказал влияния ни на БСВ, ни на ОВ.

Анализ влияния ЛТ на выживаемость в популяции особого интереса не показал статистически значимого влияния ни на БСВ, ни на ОВ, при этом ЛТ получили 27/105 (25,7%) больных.

Выживаемость

Терапию первой линии завершил 91/151 (60,3%) пациент, включенный в исследование, 72/130 (55,4%) – в группе пациентов с 4-й стадией заболевания. Удовлетворительного ответа (ПО/ОХЧО/ЧО) в конце терапии достигли 84/91 (92,3%) пациента, завершивших терапию первой линии, и 65/72 (90,3%) – в группе с 4-й стадией.

Медиана периода наблюдения в рамках исследования составила 44,12 мес (разброс 0,92–109,44 мес).

Таким образом, при внедрении модифицированного протокола NB2004 в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 3-летняя и 5-летняя ОВ пациентов с НБ группы высокого риска составили 61,5% (95% ДИ 53,2–68,7) и 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) соответственно, 3-летняя и 5-летняя БСВ – 37,0% (95% ДИ 29,3–44,6) и 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) соответственно (рисунки).

В группе пациентов с 4-й стадией заболевания 3-летняя и 5-летняя ОВ составили 56,8% (95% ДИ 47,9–64,9) и 42,9% (95% ДИ 34,0–51,5) соответственно, 3-летняя и 5-летняя БСВ – 29,2% (95%

Таблица 6

Исходные характеристики пациентов, включенных в популяцию особого интереса

Table 6

Baseline characteristics of patients included in the population of special interest

Параметр Parameter	Значение Value
1	2
Целевая популяция, n (%) Target population, n (%)	77 (100)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	41 (53,2)
женский female	36 (46,8)
Возраст на момент постановки диагноза, n (%): Age at diagnosis, n (%):	
< 1 года < 1 year old	12 (15,6)
1–1,5 года 1–1.5 years old	5 (6,5)
1,5–5 лет 1.5–5 years old	47 (61,0)
≥ 5 лет ≥ 5 years old	13 (16,9)
Возраст, n (%): Age, n (%):	
< 12 месяцев < 12 months	12 (15,6)
12–18 месяцев 12–18 months	5 (6,5)
≥ 18 месяцев ≥ 18 months	60 (77,9)
Возраст, медиана (Q1; Q3), месяцы Age, median (Q1; Q3), months	33,3 (18,4; 51,4)
Первичная опухоль, n (%): Primary tumor, n (%):	
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal/retroperitoneally	69 (89,6)
другая локализация other localization	8 (10,4)
отсутствует none	0 (0)
Амплификация гена MYCN, n (%): MYCN gene amplification, n (%):	
не амплифицирован not amplified	37 (48,0)
амплифицирован amplified	38 (49,4)
нет данных missing	2 (2,6)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
1	4 (5,2)
2	5 (6,5)
3	7 (9,1)
4S	3 (3,9)
4	58 (75,3)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
1–3/4S	19 (24,7)
4	58 (75,3)
Количество циклов индукционной терапии, n (%): Number of cycles of induction therapy, n (%):	
< 6	0 (0)
6	70 (90,9)
> 6	7 (9,1)
Хирургическое лечение, n (%): Surgery, n (%):	
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	35 (45,5)
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	41 (53,2)
биопсия/отсутствует biopsy/none	1 (1,3)
Длительность индукционной терапии, n (%): Duration of the induction therapy, n (%):	
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)

1	2
Высокодозная химиотерапия, n (%): High-dose chemotherapy, n (%):	
проводилась conducted	77 (100)
не проводилась not conducted	0 (0)
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%):	
CEM	12 (15,6)
Treo/Mel	65 (84,4)
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО	21 (27,3)
CR	26 (33,8)
ОХЧО	30 (38,9)
VGPR	0 (0)
ЧО	0 (0)
PR	0 (0)
СЗ	0 (0)
SD	0 (0)
ПЗ	0 (0)
PD	0 (0)
неприменимо not applicable	
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО/ОХЧО/ЧО/СЗ	77 (100)
CR/VGPR/PR/MR/SD	0 (0)
ПЗ	
PD	
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО	21 (27,3)
CR	56 (72,7)
ОХЧО/ЧО/СЗ	
VGPR/PR/MR/SD	
Ответ перед высокодозной химиотерапией, n (%): Response before high-dose chemotherapy, n (%):	
ПО/ОХЧО	47 (61,0)
CR/VGPR	30 (39,0)
ЧО/СЗ	
PR/MR/SD	

ДИ 21,6–37,1) и 25,9% (95% ДИ 18,7–33,7) соответственно (рисунк).

На момент проведения анализа выживаемости 33,1% (50/151) пациентов, включенных в исследование, были живы и не имели событий в виде рецидива, ПЗ либо развития вторичной опухоли.

На момент завершения периода наблюдения у 25,8% (39/151) пациентов был зафиксирован рецидив заболевания, у 35,8% (54/151) – ПЗ, у 4,0% (6/151) – летальный исход от токсичности терапии (4 ребенка погибли на этапе проведения ТГСК (3 получили режим СЕМ и 1 – TreoMel) и 2 – от осложнений хирургического лечения).

В популяции особого интереса 54,5% (42/77) пациентов были живы и не имели значимых событий, у 28,6% (22/77) имел место рецидив НБ, у 16,9% (13/77) – ПЗ. Пятилетняя БСВ и ОВ пациентов были выше, чем в общей популяции, и составили 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5) и 81,6% (95% ДИ 70,3–88,9) соответственно (рисунк).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование был включен 151 пациент с НБ группы высокого риска, что явля-

Таблица 7

БСВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция особого интереса)

Table 7

EFS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population of special interest)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	БСВ (95% ДИ) ¹ , % EFS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	77,9 (66,9–85,7)	31	59,5 (47,6–69,5)	34	55,1 (43,1–65,5)	
Пол: Gender:										
мужской male	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	78,0 (62,1–87,9)	19	53,4 (37,0–67,2)	19	53,4 (37,0–67,2)	0,6626
женский female	36 (46,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	8	77,8 (60,4–88,2)	12	66,6 (48,7–79,4)	15	56,7 (38,5–71,4)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	0,0127
1–1,5	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
1,5–5	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	11	76,6 (61,7–86,3)	23	550,8 (35,8–64,0)	25	346,0 (31,2–59,6)	
≥ 5	13 (16,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	61,5 (30,8–81,8)	7	46,2 (19,2–69,6)	8	38,5 (14,1–62,8)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	1	91,7 (53,9–98,8)	0,0051
12–18	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
≥ 18	60 (77,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	16	73,3 (60,2–82,7)	30	49,8 (36,7–61,7)	33	44,3 (31,4–56,4)	
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	69 (89,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	75,4 (63,4–83,9)	28	59,2 (46,6–69,7)	29	57,6 (45,0–68,3)	0,6238
другая локализация other location	8 (10,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	62,5 (22,9–86,1)		33,3 (5,6–65,8)	
отсутствует none	0									
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	37 (48,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	75,7 (58,5–86,5)	19	48,6 (32,0–63,4)	21	42,9 (26,8–58,0)	0,0071
амплифицирован amplified	38 (49,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	7	81,6 (65,2–90,8)	10	73,5 (56,3–84,8)	11	70,3 (52,7–82,4)	
нет данных missing data	2 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	50,0 (0,6–91,0)	2	0,0 (NA–NA)	2	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (5,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0160
2	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	80,0 (20,4–96,9)	2	40,0 (1,1–82,9)	
3	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	70,7 (57,2–80,6)	30	48,1 (34,8–60,2)	32	44,2 (31,1–56,6)	
4S	3 (3,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стадия: Stage: 1–3/4S	19 (24,7)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	94,7 (68,1– 99,2)	2	88,4 (60,8– 97,0)	0,0010
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	17	70,7 (57,2– 80,6)	30	48,1 (34,8– 60,2)	32	44,2 (31,1– 56,6)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy: < 6	0									0,8215
6	70 (90,9)	0	100,0 (100,0– 100,0)	15	78,6 (67,0– 86,5)	29	58,4 (45,9– 68,9)	31	55,2 (42,8– 66,1)	
> 6	7 (9,1)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	71,4 (25,8– 92,0)	2	71,4 (25,8– 92,0)	3	53,6 (13,2– 82,5)	
Хирургическое лечение: Surgery: макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor биопсия/отсутствует biopsy/none	35 (45,5)	0	100,0 (100,0– 100,0)	6	82,9 (65,8– 91,9)	14	59,6 (41,5– 73,8)	15	56,5 (38,4– 71,1)	0,0002
	41 (53,2)	0	100,0 (100,0– 100,0)	10	75,6 (59,4– 86,1)	16	60,8 (44,2– 73,8)	18	55,1 (38,4– 69,0)	
	1 (1,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	1	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy: ≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	7	84,4 (70,1– 92,3)	18	59,6 (43,8– 72,4)	20	55,0 (39,2– 68,2)	0,9791
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	10	68,8 (49,7– 81,8)	13	59,2 (40,3– 73,9)	14	55,5 (36,6– 70,8)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy: проводилась conducted	77 (100)	0	100,0 (100,0– 100,0)	17	77,9 (66,9– 85,7)	31	59,5 (47,6– 69,5)	34	55,1 (43,1– 65,5)	NA
не проводилась not conducted	0									
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 77): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 77): CEM	12 (15,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	83,3 (48,2– 95,6)	3	75,0 (40,8– 91,2)	3	75,0 (40,8– 91,2)	0,1264
Treo/Mel	65 (84,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	15	76,9 (64,7– 85,4)	28	56,5 (43,6– 67,6)	31	51,2 (38,2– 62,7)	
Ответ перед высокодозной хи- миотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	85,7 (62,0– 95,2)	7	66,0 (41,6– 82,2)	8	60,0 (35,4– 77,8)	0,4020
ОХЧО VGPR	26 (33,8)	0	100,0 (100,0– 100,0)	5	80,8 (59,8– 91,5)	8	69,2 (47,8– 83,3)	10	61,0 (39,6– 76,9)	
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	9	70,0 (50,3– 83,1)	16	46,4 (28,1– 62,9)	16	46,4 (28,1– 62,9)	
СО MR	0									
СЗ SD	0									
ПЗ PD	0									
неприменимо not applicable	0									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD ПЗ PD	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	17	77,9 (66,9–85,7)	31	59,5 (47,6–69,5)	34	55,1 (43,1–65,6)	NA
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО CR ОХЧО/ЧО/СО/СЗ VGPR/PR/MR/SD	21 (27,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	85,7 (62,0–95,2)	7	66,0 (41,6–82,2)	8	60,0 (35,4–77,8)	0,7099
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy: ПО/ОХЧО CR/VGPR ЧО PR	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	8	83,0 (68,8–91,1)	15	67,8 (52,4–79,2)	18	60,6 (44,8–73,1)	0,1862
	30 (39,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	9	70,0 (50,3–83,1)	16	46,4 (28,1–62,9)	16	46,4 (28,1–62,9)	

Таблица 8

ОВ, рассчитанная от даты постановки диагноза, в подгруппах по факторам риска (популяция особого интереса)

Table 8

OS calculated from the date of diagnosis, in patient subgroups stratified by risk factors (patient population of special interest)

Параметр Parameter	n (%)	1 год 1 year		2 год 2 years		3 год 3 years		5 год 5 years		p-значение ² p-value ²
		События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	События, n Events, n	ОВ (95% ДИ) ¹ , % OS (95% CI) ¹ , %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Всего Total	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	93,4 (84,8–97,2)	13	81,6 (70,3–88,9)	
Пол: Gender:										
мужской male	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	92,6 (78,8–97,6)	8	79,5 (63,1–89,2)	0,2413
женский female	36 (46,8)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	94,3 (79,0–98,5)	5	83,8 (65,0–93,0)	
Возраст, годы: Age, years:										
< 1	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,1140
1–1,5	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
1,5–5	47 (61,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	89,2 (76,0–95,4)	11	74,5 (58,5–85,1)	
≥ 5	13 (16,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	83,1 (47,2–95,5)	
Возраст, месяцы: Age, months:										
< 12	12 (15,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0519
12–18	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
≥ 18	60 (77,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,6 (80,9–96,4)	13	76,4 (62,7–85,6)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Первичная опухоль: Primary tumor:										
надпочечник/забрюшинное пространство adrenal gland/retroperitoneum	69 (89,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	92,6 (83,1–96,9)	12	81,3 (69,3–88,9)	0,8361
другая локализация other location	8 (10,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	80,0 (20,4–96,9)	
отсутствует none	0									
Амплификация гена MYCN: MYCN gene amplification:										
не амплифицирован not amplified	37 (48,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	97,3 (82,3–99,6)	6	83,0 (65,9–92,0)	< 0,0001
амплифицирован amplified	38 (49,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	91,8 (76,7–97,3)	5	85,1 (67,7–93,6)	
нет данных missing data	2 (2,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	50,0 (0,6–91,0)	2	0,0 (NA–NA)	
Стадия: Stage:										
1	4 (5,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,1175
2	5 (6,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
3	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,3 (80,3–96,3)	13	75,7 (61,7–85,2)	
4S	3 (3,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	
Стадия: Stage:										
1–3/4S	19 (24,7)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0,0066
4	58 (75,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	91,3 (80,3–96,3)	13	75,7 (61,7–85,2)	
Количество циклов индукционной терапии: Number of cycles of the induction therapy:										
< 6	0									
6	70 (90,9)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	4	94,2 (85,3–97,8)	11	82,8 (71,0–90,1)	0,2017
> 6	7 (9,1)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	83,3 (27,3–97,5)	2	66,7 (19,5–90,4)	
Хирургическое лечение: Surgery:										
макроскопически радикальная операция macroscopic complete resection	35 (45,5)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	84,2 (66,1–93,1)	0,0123
макроскопически остаточная опухоль macroscopic residual tumor	41 (53,2)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	87,6 (72,8–94,6)	7	81,5 (64,8–90,8)	
биопсия/отсутствует biopsy/none	1 (1,3)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	1	0,0 (NA–NA)	
Длительность индукционной терапии: Duration of the induction therapy:										
≤ медианы (131 день) ≤ median (131 days)	45 (58,4)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	3	93,2 (80,3–97,7)	7	82,4 (66,4–91,3)	0,5151
> медианы (131 день) > median (131 days)	32 (41,6)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	2	93,6 (76,9–98,4)	6	79,7 (60,2–90,4)	
Высокодозная химиотерапия: High-dose chemotherapy:										
проводилась conducted	77 (100)	0	100,0 (100,0–100,0)	0	100,0 (100,0–100,0)	5	93,4 (84,8–97,2)	13	81,6 (70,3–88,9)	NA
не проводилась not conducted	0									

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Режим кондиционирования (только для пациентов с ТГСК, n = 77): Conditioning regimen (only for the patients with HSCT, n = 77): CEM	12 (15,6)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	1	91,7 (53,9– 98,8)	2	83,3 (48,2– 95,6)	0,7460
Treo/Mel	65 (84,4)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	4	93,7 (84,1– 97,6)	11	80,9 (68,0– 89,0)	
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	83,1 (56,1– 94,3)	0,2655
ОХЧО VGPR	26 (33,8)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	92,3 (72,6– 98,0)	3	88,5 (68,4– 96,1)	
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	89,8 (71,5– 96,6)	7	74,2 (53,1– 86,9)	
СО MR	0									
СЗ SD	0									
ПЗ PD	0									
неприменимо not applicable	0									
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО/ОХЧО/ЧО/СО/СЗ CR/VGPR/PR/MR/SD	77 (100)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)		93,4 (84,8– 97,2)	13	81,6 (70,3– 88,9)	NA
ПЗ PD	0					5				
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО CR	21 (27,3)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	83,1 (56,1– 94,3)	0,6392
ОХЧО/ЧО VGPR/PR	56 (72,7)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	5	91,0 (79,7– 96,1)	10	81,0 (67,4– 89,3)	
Ответ перед высокодозной химиотерапией: Response before the high-dose chemotherapy:										
ПО/ОХЧО CR/VGPR	47 (61,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	2	95,7 (83,7– 98,9)	6	86,1 (71,6– 93,5)	0,1103
ЧО PR	30 (39,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	0	100,0 (100,0– 100,0)	3	89,8 (71,5– 96,6)	7	74,2 (53,1– 86,9)	

ется наибольшей когортой, описанной в российских публикациях и публикациях из Республики Беларусь [18–20]. Преимуществом данного исследования явилось то, что описанная популяция пациентов получала единообразную терапию в рамках модифицированного протокола GPOH NB-2004, широко использовавшегося в России, что обеспечивало преемственность при проведении различных терапевтических элементов между федеральными и региональными клиниками. Несмотря на то, что анализируемая популяция является селективной и не отражает эпидемиологические данные всех пациентов с НБ группы высокого риска на территории

России, тем не менее, поскольку большую часть терапии и этапы высокотехнологической медицинской помощи (хирургическое лечение, высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК, ЛТ) пациенты получали в национальном центре, анализ указанной подгруппы позволяет получить представление об общей характеристике, прогностических факторах и результатах терапии наиболее сложной когорты пациентов с НБ – группы высокого риска – в эру до внедрения в стандартную клиническую практику GD2-направленной ИТ.

Общая характеристика больных в целом совпадает с международными данными, характерными для

Рисунок

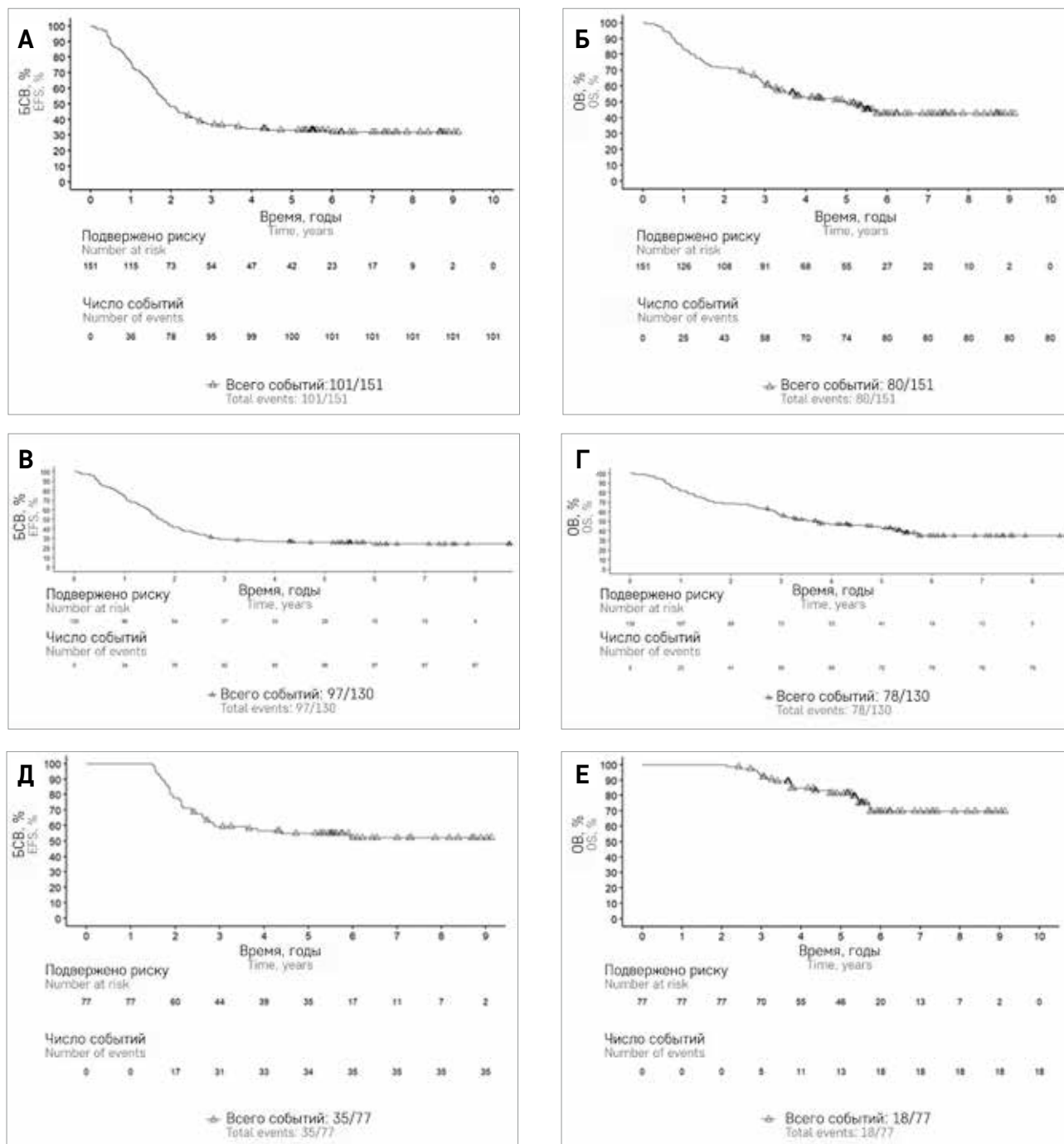
Результаты анализа эффективности проводимой терапии

А – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; Б – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; В – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция пациентов с 4-й стадией заболевания; Г – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция пациентов с 4-й стадией заболевания; Д – БСВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция особого интереса; Е – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция особого интереса

Figure

The results of the analysis of treatment effectiveness

А – EFS calculated from the date of diagnosis. All the patients included in the study; Б – OS calculated from the date of diagnosis. All the patients included in the study; В – EFS calculated from the date of diagnosis. The patient population with stage 4 disease; Г – OS calculated from the date of diagnosis. The patient population with stage 4 disease; Д – EFS calculated from the date of diagnosis. The population of special interest; Е – OS calculated from date of diagnosis. The population of special interest



НБ группы высокого риска, с преобладанием пациентов в возрасте старше 18 месяцев, с 4-й стадией заболевания и выявлением амплификации гена *MYCN* приблизительно у половины участников исследования [10, 11, 21, 22].

Большинство пациентов в нашем исследовании – 113/151 (74,8%) – завершили этап индукционной терапии с медианой 6 курсов ПХТ. Удовлетворительный ответ на индукцию, под которым понимали ПО, ОХЧО и ЧО, был достигнут у 124/151 (82,1%)

пациентов, что сопоставимо с данными оригинального исследования группы GPOH, где доля таких больных составила 89% [21]. При этом число пациентов с ПЗ и летальными исходами на индукции было также сопоставимо (7,3% в нашем исследовании и 9% в ветви стандартной терапии в исследовании проф. F. Berthold, 2020) [21].

Важным элементом локального контроля над первичной опухолью при лечении пациентов с НБ группы высокого риска является хирургическая резекция, при этом в ряде случаев при наличии множественных факторов риска по данным визуализации (Image Defined Risk Factors) выполнение радикального удаления новообразования не представляется возможным и может привести к тяжелым хирургическим осложнениям, не позволяющим в дальнейшем больному продолжить системную терапию, в том числе высокодозную химиотерапию. В настоящее время ведутся дискуссии о влиянии радикальности хирургического лечения на прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска и о времени выполнения операции (инициально, на этапе индукционной терапии или после ее завершения) [23–25].

В нашем исследовании радикальное хирургическое удаление первичной опухоли было возможно выполнить у 60/151 (39,7%) пациентов, при этом доля больных, которым не выполнялось оперативное вмешательство или выполнялась только биопсия, была незначительной (8/151; 5,3%), что меньше, чем в немецком исследовании, где на долю таких больных приходилось около 17% случаев [21]. При этом в нашем исследовании также было показано, что радикальность удаления опухоли при сравнении макроскопически радикальной операции и операции с сохранением макроскопически остаточного компонента не влияла на прогноз [21], но выполнение хирургического вмешательства в любом объеме значительно улучшало выживаемость по сравнению с его отсутствием. Полученные данные подчеркивают важность выполнения резекции первичной опухоли у пациентов с НБ группы высокого риска, однако указывают на то, что при значительных интраоперационных рисках хирургическая бригада может воздержаться от проведения макроскопически полного удаления опухоли, если последнее грозит развитием серьезных осложнений. Необходимо подчеркнуть, что ограничением данного анализа являлись его ретроспективный характер и тот факт, что анализ объема оперативного вмешательства проводился только на основании протоколов хирургического лечения.

Вторым элементом локального контроля в этой подгруппе пациентов является ЛТ. В рамках концепции GPOH ЛТ показана пациентам с наличием метаболически активной остаточной первичной опухоли после завершения этапа индукционной

терапии в суммарной очаговой дозе 36–40 Гр [16]. Европейская группа по лечению нейробластомы (International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma, SIOPEN) и Североамериканская детская онкологическая группа (Children oncology group, COG) проводят ЛТ на предоперационный объем первичной опухоли вне зависимости от радикальности операции и наличия остаточного компонента, используя в большинстве случаев меньшие дозы облучения [26, 27]. В частности, рекомендации группы SIOPEN включают проведение ЛТ в дозе 21 Гр всем пациентам независимо от наличия остаточной опухоли. В нашем исследовании мы адаптировали 2 этих подхода, поскольку четкое следование рекомендациям оригинального немецкого протокола у части пациентов не представлялось возможным из-за малой доступности диагностической сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в России. В случае, если инициальный статус МЙБГ был неизвестен, пациентам предписывалось проведение локальной ЛТ в дозе 21 Гр.

Наши данные демонстрируют необходимость проведения ЛТ и ее влияние на прогноз заболевания, что особо важно в группе пациентов с 4-й стадией. Проведение ЛТ в этой когорте пациентов приводило к увеличению БСВ, в отношении ОВ статистического значения получено не было, однако на ОВ оказывают влияние подходы к терапии рецидивов НБ, которые изменялись за указанный период анализа данных.

Важным элементом мультимодального подхода в терапии НБ группы высокого риска является консолидационная терапия, включающая высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК [16, 17]. Анализ нашей популяции еще раз подчеркнул, что выполнение данной терапевтической опции влияет на прогноз заболевания. Отклонением от оригинального протокола GPOH явилось внедрение нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треоосульфана и мелфалана, которая не только показала выполнимость данного режима и меньшую трансплантационную летальность, но и сопоставимые результаты с группой пациентов, которые получили режим СЕМ [28, 29]. Таким образом, данный подход был внедрен на территории России и нашел свое отражение в клинических рекомендациях [17].

Показатель 5-летней БСВ в описанной нами когорте пациентов составил 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9). Принимая во внимание применявшуюся терапевтическую стратегию, полученные результаты сопоставимы с литературными данными, согласно которым 5-летняя БСВ пациентов, получивших индукционную химиотерапию, консолидацию с миелоаблативной химиотерапией и ауто-ТГСК, ЛТ, составляла около 30% (без применения ИТ) (таблица 9) [10].

Важно отметить, что в нашем исследовании пациенты, полностью завершившие мультимодальную

Таблица 9

Сравнительный анализ выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска (собственные данные и данные литературы)

Table 9

A comparative analysis of survival of patients with high-risk neuroblastoma (our data and literature data)

Источник Source	Протокол терапии Therapy protocol	Число пациентов с 4-й стадией/общее число пациентов, включенных в исследование Number of patients with stage 4/total number of patients included in the study	Период исследования, годы Study period, years	Ответ на индукционный этап терапии Response to induction therapy	БСВ EFS	ОВ OS
Собственные данные Our data	Модифицированный, GPOH NB2004 Modified GPOH NB2004	130/151	2012–2017	124/151 (82,1%) – ПО/ ОХЧО/ЧО 124/151 (82,1%) – CR/ VGPR/PR	3-летняя – 37,0% (95% ДИ 29,3–44,6); 5-летняя – 33,3% (95% ДИ 25,9–40,9) At 3 years: 37.0% (95% CI 29.3–44.6); at 5 years: 33.3% (95% CI 25.9–40.9)	3-летняя 61,5% (95% ДИ 53,2–68,7); 5-летняя – 49,4% (95% ДИ 40,9–57,3) At 3 years: 61.5% (95% CI 53.2–68.7); at 5 years: 49.4% (95% CI 40.9–57.3)
И.В. Пролесковская, 2017 [30] I.V. Proleskovskaya, 2017 [30]	GPOH NB2004m	49/57	2007–2016	Нет данных No data	5-летняя – 40 ± 7% At 5 years: 40 ± 7%	5-летняя – 53 ± 7% At 5 years: 53 ± 7%
А.В. Хижников, А.П. Казанцев, 2017 [31] A.V. Khizhnikov, A.P. Kazantsev, 2017 [31]	Концепция протокола COG The COG protocol concept	27/32	2009–2016	29/32 (90,6%) – ПО/ ОХЧО/ЧО 29/32 (90,6%) – CR/VGPR/PR	2-летняя – 42,1 ± 12,2% (проспективная группа) и 23,1 ± 11,7% (ретроспективная группа) At 2 years: 42.1 ± 12.2% (prospective group) and 23.1 ± 11.7% (retrospective group)	2-летняя – 70,6 ± 11,1% (проспективная группа) и 43,1 ± 14,7% (ретроспективная группа) At 2 years: 70.6 ± 11.1% (prospective group) and 43.1 ± 14.7% (retrospective group)
F. Berthold, 2020 [21]	GPOH NB2004 (стандартная ветвь индукции) GPOH NB2004 (standard induction arm)	194/211 (4-я стадия > 1 года) 194/211 (stage 4 > 1 year)	2004–2016	175/196 (89,2%) – ПО/ОХЧО/ЧО 175/196 (89,2%) – CR/VGPR/PR	3-летняя – 32%; 5-летняя – 25% At 3 years: 32%; at 5 years: 25%	3-летняя – 48%; 5-летняя – 36% At 3 years: 48%; at 5 years: 36%
D. Valteau-Couanet, 2014 [32]	NB97 (7 курсов индукционной терапии и кондиционирование бусульфана/мелфалан) NB97 (7 cycles of induction therapy and busulfan/melphalan conditioning)	47/47	1998–1999	21/47 (65,6%) – ПО 21/47 (65,6%) – CR	4-летняя – 36%; 8-летняя – 34% At 4 years: 36%; at 8 years: 34%	4-летняя – 51%; 8-летняя – 34% At 4 years: 51%; at 8 years: 34%

терапию с ауто-ТГСК и постконсолидацией изотретиноном, демонстрировали более высокие показатели 5-летней БСВ – 55,1% (95% ДИ 43,1–65,5).

Прорывом в лечении пациентов с НБ группы высокого риска стала разработка анти-GD2-МАТ [13]. Добавление в схему постконсолидации анти-GD2-МАТ обеспечивает более высокую эффективность терапии, снижая риск развития рецидива заболевания у пациентов, достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию [33, 34]. В исследовании HR-NBL1/SIOPEN, изучавшем показатели ОВ и БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, получавших и не получавших ИТ динутуксимабом бета, 5-летняя БСВ составила 57% (95% ДИ 51–62) и 42% (95% ДИ 38–47) соответственно [9]. Тем не менее указанные

показатели эффективности нельзя признать удовлетворительными, сохраняется потребность в разработке более эффективных схем терапии НБ группы высокого риска. Принимая во внимание, что одним из факторов, очевидно влияющих на БСВ и ОВ пациентов с НБ высокого риска, является ответ на индукционную терапию, представляется целесообразным изучение эффективности назначения ИТ на более ранних этапах [5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей статье результаты лечения пациентов с НБ группы высокого риска в целом соответствуют данным оригинального прото-

кола GPOH NB2004, что, с одной стороны, подчеркивает выполнимость данного протокола в условиях России, с другой стороны, внесенные изменения в протокол терапии, включая подходы к высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, продемонстрировали свою эффективность, а также возможность совместного ведения пациентов с региональными клиниками. В то же время показатели 5-летней БСВ и ОВ, представленные в статье, не превышают 50%, что требует разработки и внедрения новых методов лечения, таких как ИТ, как на этапе постконсолидации, так и на индукционном этапе терапии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают большую благодарность коллегам из региональных специализированных детских онкологических отделений и центров, принимавших участие в совместном ведении пациентов, а также сотрудникам компании BIOCAD Ю.А. Севастьяновой и И.В. Курышеву за помощь в проведении статистической обработки данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
 Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
 Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>
 Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>
 Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 Roshchin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
 Zemtsova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-9183>
 Drui A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>
 Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 Sukhov M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4412-3056>
 Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
 Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
 Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
 Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
 Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
 Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
 Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
 Fomin D.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7316-3519>
 Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1632-4822>
 Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Goodman M.S., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. (eds.). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub; 1999.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 985–93.
- Tolbert V.P., Matthay K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 195–209.
- Huang M., Weiss W.A. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3 (10): a014415.
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., et al. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer* 2019; 112: 66–79.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на безобитийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21 (2): 141–56. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156
- Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 289–97.
- Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 225–56.
- Ladenstein R., Potschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309.
- Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13.
- Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6 (9): 649–58.
- Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (4): 47–59.
- Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 173–88.

- DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188
14. Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Субора А.Ю. и др. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (4): 33–9.
 15. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77.
 16. Hämatologie GfPOu. NB2004 High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma; 2007.
 17. Клинические рекомендации. Нейробластома у детей. М.; 2020.
 18. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (4): 11–20.
 19. Пролесковская И.В., Кочубинский Д.В., Волочник Е.В., Алейникова О.В. Нейробластома у детей Республики Беларусь (заболеваемость, диагностика, результаты лечения): 20-летний опыт. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2017; 3 (3): 308–17.
 20. Казанцев А.П. Современная рациональная тактика лечения нейрогенных опухолей у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2016. С. 185.
 21. Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 422–9.
 22. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14.
 23. Yang X., Chen J., Wang N., Liu Z., Li F., Zhou J., et al. Impact of extent of resection on survival in high-risk neuroblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2019; 54 (7): 1487–94.
 24. Von Schweinitz D., Hero B., Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12 (6): 402–9.
 25. Salim A., Mullassery D., Pizer B., McDowell H.P., Losty P.D.. Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (7): 1254–60.
 26. Liu K.X., Naranjo A., Zhang F.F., DuBois S.G., Braunstein S.E., Voss S.D., et al. Prospective Evaluation of Radiation Dose Escalation in Patients With High-Risk Neuroblastoma and Gross Residual Disease After Surgery: A Report From the Children's Oncology Group ANBL0532 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (24): 2741–52.
 27. High Risk Neuroblastoma Study 1.8 of SIOP-Europe (SIOPEN) [Electronic resource] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>. (accessed 14.04.2023).
 28. Shamanskaya T., Kachanov D., Hachatryan L., Khismatullina R., Moiseenko R., Teleshova M., et al. Results of high-dose treosulfan-containing regimen in patients with High-risk neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research*. Online meeting. P281.2021.
 29. Khismatullina R., Maschan M., Balashov D., Skvortsova J., Shashel'eva D., Novichkova G., et al. Retrospective comparison of treosulphan/melphalan versus carboplatin/etoposide/melphalan as preparative regimen for autologous transplantation in pediatric neuroblastoma. 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey, 22–25 March 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Issue S1: S308.
 30. Пролесковская И.В., Назарук С.И., Конопля Н.Е. Локальный контроль для пациентов с нейробластомой группы высокого риска: в рамках протокола NB2004М (Республика Беларусь). *Онкологический журнал* 2017; 11 (42): 21–7.
 31. Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедия* 2017; 4 (2): 131–40.
 32. Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., et al. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 977–81.
 33. Desai A.V., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., et al. Outcomes Following GD2-Directed Postconsolidation Therapy for Neuroblastoma After Cessation of Random Assignment on ANBL0032: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2022; 40 (35): 4107–18.
 34. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., et al. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (8): 2179–89.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 29.01.2023
Принята к печати 27.02.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

Опыт применения иммуноглобулина для подкожного введения Хайцентра у пациентов с первичными иммунодефицитами

А.Я. Аведова, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Аведова Асмик Яковлевна,
врач-аллерголог-иммунолог отделения
иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов является базовой терапией у пациентов с дефектом антителообразования. Основной целью данной работы является оценка эффективности и безопасности заместительной терапии подкожным иммуноглобулином (ПКИГ) Хайцентра у пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения. В исследование были включены 12 пациентов в возрасте до 18 лет с различными видами ПИД, ранее получавшие терапию внутривенным иммуноглобулином. Терапия ПКИГ проводилась еженедельно в дозе 0,1–0,15 г/кг за 1 введение путем подкожной инфузии с использованием техники введения “rapid push” («быстрые толчки»). Все пациенты получали терапию препаратом Хайцентра на протяжении не менее 3 мес. По результатам данного исследования не было зафиксировано ни одного случая развития тяжелого инфекционного процесса на терапии ПКИГ, концентрация иммуноглобулина G в крови через 3 мес терапии ПКИГ оказалась достоверно выше в сравнении с таковой на терапии внутривенным иммуноглобулином. Тяжелых нежелательных явлений на фоне терапии Хайцентром не отмечено. Применение препарата Хайцентра у детей с различными видами ПИД продемонстрировало безопасность и высокую эффективность.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, подкожный иммуноглобулин, Хайцентра, эффективность, безопасность

Аведова А.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 92–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2023
Accepted 27.02.2023

Experience with the use of Hizentra, an immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in patients with primary immunodeficiency diseases

A.Ya. Avedova, Yu.A. Rodina, D.V. Yuxhacheva, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Asmik Ya. Avedova,
an allergist-immunologist at the Immunology
Department of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Immunoglobulin replacement therapy is the gold standard of treatment for patients with antibody deficiencies. We aimed to investigate the efficacy and safety of replacement therapy with subcutaneous immunoglobulin (SCIG) Hizentra in patients with primary immunodeficiencies. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All patients and/or their legal representatives gave informed consent for this treatment. In our study, 12 patients under 18 years of age with various forms of primary immunodeficiencies who had previously received intravenous immunoglobulin were switched to SCIG treatment to receive weekly infusions of Hizentra. Therapy SCIG was administered weekly at a dose of 0.1–0.15 g/kg by rapid push infusion. All patients received Hizentra for at least 3 months. None of the patients included in the study developed severe infections. Immunoglobulin G levels in blood after 3 months of SCIG therapy were significantly higher compared to those achieved on previous intravenous immunoglobulin therapy. There were no severe adverse events associated with Hizentra administration. Our study demonstrated Hizentra to be effective and safe for the treatment of children with various forms of primary immunodeficiencies.

Key words: primary immunodeficiency, subcutaneous immunoglobulin, Hizentra, efficacy, safety

Avedova A.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 92–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой генетически детерминированные заболевания, связанные с дефектом одного или нескольких звеньев иммунной системы [1]. В настоящее время известно около 500 генетических дефектов, лежащих в основе ПИД [2]. Несмотря на то, что ПИД относятся к числу орфанных заболеваний (частота встречаемости 8 случаев на 100 тыс. населения), совокупность клинических проявлений, частота и тяжесть рецидивов инфекционного синдрома определяют эту проблему как весьма актуальную, в первую очередь для врачей-педиатров [3].

К числу наиболее распространенных форм ПИД относятся дефекты гуморального звена иммунного ответа (общая переменная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия и др.). Нарушение антителообразования также лежит в основе большинства комбинированных иммунодефицитов [4]. Базовой терапией пациентов с дефицитом сывороточных иммуноглобулинов или нарушением специфического антителообразования является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов. В международной практике в качестве основных эффективных терапевтических форм с 1980-х годов используют иммуноглобулины для внутривенного (ВВИГ) и подкожного введения (ПКИГ) [5].

По данным литературы, терапия ВВИГ и ПКИГ одинаково эффективна в снижении частоты инфекционных осложнений у пациентов с ПИД [6]. Однако, по результатам ряда клинических исследований, терапия ПКИГ имеет более стабильный фармакокинетический профиль и более благоприятный профиль безопасности [7–9]. Кроме того, возможность осуществлять инфузию ПКИГ самостоятельно в домашних условиях положительно влияет на качество жизни пациентов. При терапии ПКИГ исключены технические трудности, связанные со сложным венозным доступом, в особенности у пациентов детского возраста [7, 9].

Препарат Хайцентра (СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария) представляет собой 20% раствор человеческого иммуноглобулина класса G (IgG) для подкожного введения. Данный препарат является хорошо изученной подкожной формой иммуноглобулина [10].

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Хайцентра у пациентов детского возраста с диагнозом ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное проспективное моноцентровое открытое исследование одобрено независимым этическим

комитетом, утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения.

Критериями включения пациентов в данное исследование являлись детский возраст, диагноз ПИД, поставленный на основании критериев ESID [11], предшествующее регулярное применение ВВИГ не менее 3 мес.

Все пациенты получали препарат Хайцентра еженедельно в дозе 0,1–0,15 г/кг за 1 введение путем подкожной инфузии с использованием техники “rapid push” («быстрые толчки») со средней скоростью инфузии 1–1,5 мл/мин. Пациенты были обучены технике введения в исследовательском центре и в дальнейшем осуществляли инфузии препарата в домашних условиях. Разовую дозу препарата рассчитывали путем деления предшествующей подобранной ежемесячной дозы ВВИГ (0,4–0,5 г/кг/мес) на кратность введений, которая в настоящем исследовании составляла 4 в 1 мес.

Анализ данных, включающий в себя пол, возраст, диагноз, частоту и тяжесть инфекционных осложнений, частоту применения антибактериальных препаратов, данные о наличии госпитализаций и их длительности, клинический и биохимический анализы крови, уровень IgG, данные физикального осмотра, развитие нежелательных явлений (НЯ) и/или серьезных НЯ, выполнялся на основании заполненных индивидуальных регистрационных карт.

В качестве основных критериев эффективности препарата Хайцентра оценивались следующие показатели: среднемесячное число бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний, число и длительность лечебных курсов антибиотиков, число госпитализаций за период применения ВВИГ и ПКИГ.

В данном исследовании в качестве дополнительного критерия эффективности проводилась статистическая оценка повторных измерений (1 раз/мес) показателя IgG в крови пациентов с помощью дисперсионного анализа Friedman-ANOVA.

Основными параметрами безопасности являлись наличие и тяжесть НЯ, изменения основных жизненно важных показателей, патологические результаты лабораторных анализов. Под НЯ в данном исследовании понимались любые выявленные у пациента или субъекта клинического исследования неблагоприятные с медицинской точки зрения события, которые могли и не иметь причинно-следственной связи с применением лекарственного продукта. В этом исследовании ожидаемые локальные реакции в месте подкожного введения не считались НЯ.

Статистический анализ данных проводился в программах Excel и XLSTAT с помощью методов описательной статистики (медиана, среднее значение). Различия между сравниваемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,1$. Доверительный интервал для частот и долей рассчитан по методу Уилсона. Обработка данных и анализ проводились с использованием программы NCSS, версия 11.0.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика когорты пациентов

В данное исследование были включены 12 пациентов со следующими видами ПИД: синдром Вискотта–Олдрича ($n = 3$), синдром Ниймеген ($n = 1$), синдром Диджорджи ($n = 1$), ПИД комбинированный ($n = 4$), дефект PI3K-дельта ($n = 1$), гипер-IgE-синдром ($n = 1$), гипер-IgM-синдром ($n = 1$). Возраст пациентов варьировал от 0,4 до 5,0 (медиана – 1,6) года. Распределение по полу составило: мужской/женский – 3/9. Медиана роста пациентов составила 72,8 см, массы тела – 8,9 кг (таблица).

Все пациенты получали терапию препаратом Хайцентра на протяжении не менее 3 мес: минимальный период лечения составлял 112 дней, максимальный – 720 дней. Средняя доза препарата за весь период исследования составила 0,11 г/кг/нед, а медиана (диапазон) – 0,1 (0,1–0,15) г/кг/нед. Всего за время исследования 12 пациентам было выполнено 192 инфузии препарата.

Эффективность

Основным критерием эффективности в данном исследовании являлось среднемесячное число случаев инфекционных заболеваний на фоне терапии препаратом Хайцентра, которое составило $0,05 \pm 0,12$. У 10 из 12 пациентов за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая инфекционных заболеваний. Развитие инфекционных эпизодов у 2 пациентов из данной когорты не требовало госпитализации в стационар и назначения антибактериальной терапии.

В качестве дополнительного критерия эффективности был изучен уровень IgG на фоне применения исследуемого препарата Хайцентра на протяжении 3 визитов с интервалом в 1 мес.

Среднее значение уровня IgG (мг/дл) при включении в исследование (на фоне терапии ВВИГ) составило $690,8 \pm 231,6$, в первый месяц наблюдения – $780,9 \pm 168,4$, во второй – $831,3 \pm 160,2$, в третий – $883,4 \pm 162,6$. Таким образом, отмечено постепенное увеличение уровня IgG на терапии ПКИГ. Концентрация IgG в крови через 3 мес терапии ПКИГ оказа-

Таблица

Общая характеристика пациентов

Table

General characteristics of the patients

Характеристика Characteristics	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	12
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	3 (25%) 9 (75%)
Этническая принадлежность, n (%): Ethnicity, n (%): европеоид caucasian монголоид asian	11 (91,67%) 1 (8,33%)
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	1,6 (0,4–5,0)
Рост, медиана (диапазон), см Height, median (range), cm	72,8 (58,0–96,0)
Вес, медиана (диапазон), кг Weight, median (range), kg	8,9 (6,5–19,3)

лась достоверно выше в сравнении с таковой на терапии ВВИГ ($p = 0,06$) (рисунок 1).

Одной из задач данного исследования было выполнение сравнительной характеристики основных критериев эффективности на фоне терапии ВВИГ и исследуемого препарата Хайцентра.

Результаты сравнительного анализа позволили выявить статистически значимые различия между аналогичными по продолжительности периодами лечения ВВИГ и исследуемым препаратом Хайцентра. На фоне применения препарата Хайцентра в сравнении с терапией ВВИГ среднее количество инфекционных заболеваний в месяц, количество госпитализаций по причине инфекционных заболеваний и потребность в антибактериальной терапии были достоверно ниже ($p < 0,1$) (рисунок 2).

Безопасность

За период наблюдения в исследуемой группе пациентов НЯ, непосредственно связанных с применением препарата Хайцентра, не отмечено. При оценке данных физикального обследования и жизненно важных показателей было выявлено, что препарат не оказывает серьезного влияния на данные параметры и безопасен. Результаты дисперсионного анализа (Friedman-ANOVA) повторных измерений показателей клинического и биохимического анализов крови для группы пациентов, получавших лечение препаратом Хайцентра, не выявили статистически значимых различий во времени между совокупностью средних значений групп ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с нарушением антителопр-

дукции играет решающую роль в предотвращении тяжелых инфекционных осложнений, имеет важное социальное и экономическое значение в предупреждении роста медицинских и немедицинских затрат на терапию рецидивирующих инфекций и неинфекционных осложнений, неминуемо развивающихся без адекватного лечения [12]. Ранее по результатам анализа данных регистра ПИД на территории

Рисунок 1

Динамика концентрации IgG на терапии ВВИГ и на фоне применения исследуемого препарата. Каждая блочная диаграмма отображает медиану, нижний и верхний квартили (формируя прямоугольник), максимальное/минимальное наблюдение, которое ниже/выше $\pm 1,5$ -кратного межквартильного диапазона.

Figure 1

Changes in immunoglobulin G (IgG) levels while on therapy with intravenous immunoglobulin (IVIg) and the investigational drug. SCIG – subcutaneous immunoglobulin. Each box-plot shows median, lower and upper quartile (forming a rectangular), the maximum/minimum observations above or below $\pm 1.5 \times$ interquartile range.

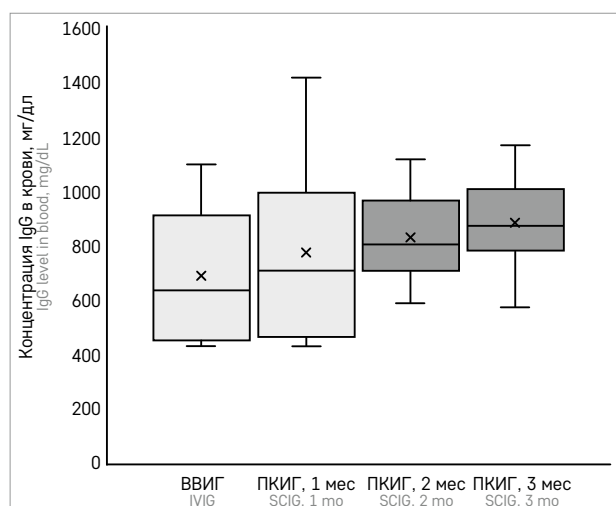


Рисунок 2

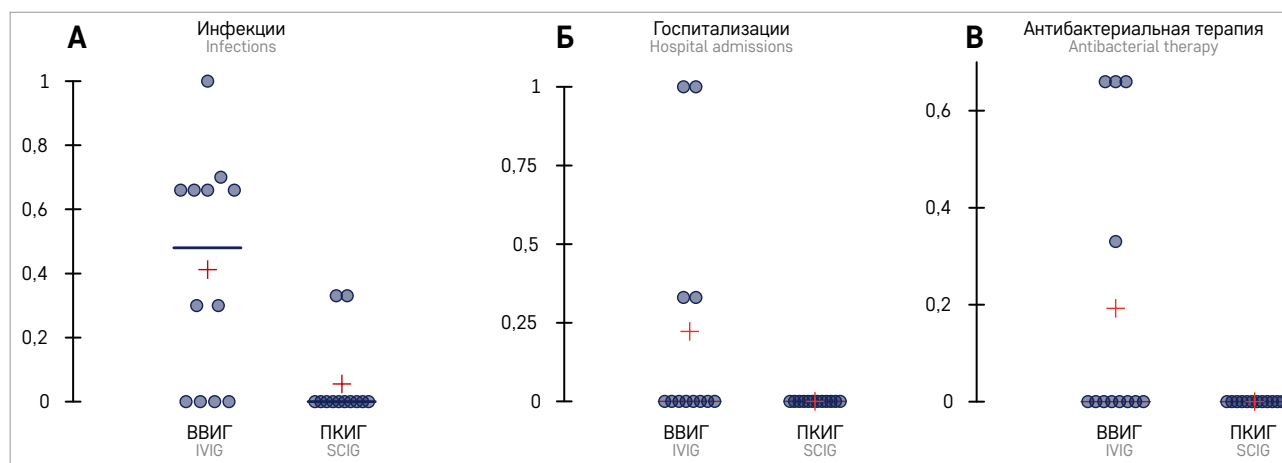
Оценка основных параметров эффективности на фоне терапии ВВИГ и ПККИГ

Среднее количество инфекционных заболеваний (А), госпитализаций (Б) и курсов лечебной антибактериальной терапии (В) на человека в месяц на фоне терапии ВВИГ и ПККИГ. Для всех параметров $p < 0,1$.

Figure 2

Evaluation of main efficacy parameters during treatment with IVIG and SCIG

An average number of infection episodes (A), hospital admissions (B), and courses of antibacterial therapy (B) per patient per month during treatment with IVIG and SCIG ($p < 0.1$ for all parameters).



Российской Федерации были продемонстрированы актуальность, клиническая необходимость и важные социальные аспекты проведения регулярной заместительной терапии ВВИГ пациентам с ПИД [13]. К настоящему времени опубликовано множество международных мультицентровых рандомизированных исследований, сообщающих о высокой эффективности и безопасности заместительной терапии препаратами ПККИГ у пациентов с ПИД [9, 14–17].

В данном исследовании нами описан первый на территории Российской Федерации опыт применения препарата Хайцентра у пациентов с ПИД детского возраста, ранее получавших терапию ВВИГ.

Результаты нашего исследования демонстрируют эффективность и безопасность препарата Хайцентра у пациентов детского возраста. По результатам данного исследования не было зафиксировано ни одного случая развития тяжелого инфекционного процесса, а средняя частота всех инфекционных эпизодов в месяц составила 0,05, что является основным критерием эффективности данной терапии.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других исследований препарата Хайцентра. Так, в проспективном открытом исследовании III фазы Nagan и соавт. [18], включавшем 49 пациентов с ПИД, ранее получавших ВВИГ, на терапии препаратом Хайцентра 20% не было зарегистрировано ни одного тяжелого инфекционного эпизода. В проспективном исследовании другого 20% ПККИГ – препарата Cuvitru (Takeda, Токио, Япония), проведенном в Европе с участием 49 пациентов с ПИД, частота подтвержденных тяжелых инфекционных эпизодов составила 0,022 на человека в год.

[19]. Еще в одном проспективном открытом исследовании фазы II/III препарата Cuvitru, проведенном в Северной Америке и включавшем 77 пациентов с ПИД, частота подтвержденных тяжелых инфекционных эпизодов составила 0,012 на человека в год [20], что согласуется с полученными нами данными.

Заместительная терапия ВВИГ на протяжении многих десятилетий является «золотым стандартом» ведения пациентов в ПИД. По результатам выполненной в данном исследовании сравнительной характеристики терапии ПКИГ и ранее проводившейся терапии ВВИГ у исследуемых пациентов было продемонстрировано, что на терапии ПКИГ частота инфекционных эпизодов не только сравнима, но и ниже, чем на терапии ВВИГ.

В литературе имеется множество сообщений о преимуществах терапии ПКИГ в сравнении с ВВИГ. По результатам метаанализа 24 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ВВИГ и ПКИГ у пациентов с ПИД, разница в уровнях IgG в сыворотке составила 0,336 (95% доверительный интервал 0,205–0,467; $p < 0,01$) [21]. В нашем исследовании уровень IgG на фоне терапии ПКИГ не только был сравним с таковым на фоне предшествующей терапии ВВИГ, но и имел тенденцию к постепенному повышению, хотя различия не достигли достоверных значений.

По данным литературы, при терапии ПКИГ по сравнению с ВВИГ наблюдается меньший риск возникновения системных НЯ [22]. Так, в упомянутом выше исследовании отношение шансов возникно-

вения НЯ составило 0,497 (0,180–1,371; $p = 0,1$). В данном исследовании нами также был продемонстрирован высокий профиль безопасности препарата Хайцентра и его преимущество в сравнении с терапией ВВИГ. Ни у одного пациента не было отмечено развития НЯ, связанного с введением препарата Хайцентра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках данного исследования было показано, что подкожное введение препарата Хайцентра 20% для заместительной терапии у пациентов с ПИД является безопасным и эффективным в отношении профилактики инфекционных осложнений и поддержания стабильного уровня IgG в сыворотке крови.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Avedova A.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-6534>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
3. Mahlaoui N., Jais J., Brosselin P., Mignot C., Beaurain B., Brito C., et al. Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (6): 1731–3.
4. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., Teresa de la Morena M., et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (1): 38–59.
5. Gardulf A., Hammarstrom L. Subcutaneous administration of immunoglobulins: what are the advantages? *Clin Immunother* 1996; 6 (2): 108–16.
6. Shrestha P., Karmacharya P., Wang Z., Donato A., Joshi A.Y. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J* 2019; 12 (10): 100068.

7. Eltan S., Keskin O., Deveci M. Safety, efficiency, and treatment satisfaction in children with primary immunodeficiency receiving subcutaneous immunoglobulin treatment. *North Clin Istanbul* 2022; 9 (3): 228–34.
8. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21 (2): 105–16.
9. Latysheva E., Rodina Yu., Sizyakina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaquir®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy* 2020; 2 (5): 299–309.
10. Wasserman R.L. Hizentra for the treatment of primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1293–307.
11. [Electronic resource]. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Accessed 03.24.2023.
12. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 66–71.
13. Мухина А.А., Абрамова И.Н., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Латышева Т.В., Латышева Е.А. и др. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4 приложение): 18–29.
14. Sarı G., Güven Bilgin B., Yılmaz E., Aytac G., Edeer Karaca N., Aksu G., Kutukculer N. Efficacy and quality of life assessment in the use of subcutaneous immunoglobulin treatment for children with primary immunodeficiency disorder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021; 53 (4): 177–84.
15. Anderson-Smiths C., Park M., Bell J., Mitchell S., Hartley L., Hawe E. Subcutaneous immunoglobulin use in immunoglobulin-naïve patients with primary immunodeficiency: a systematic review. *Immunotherapy* 2022; 14 (5): 373–87.
16. Kobayashi R.H., Mandujano J.F., Rehman S.M., Kobayashi A.L., Geng B., Atkinson T.P., et al. Treatment of children with primary immunodeficiencies with a subcutaneous immunoglobulin 16.5% (cutaquir® [octanorm]). *Immunotherapy* 2021; 13 (10): 813–24.
17. Jolles S., Rojavin M., Lawo J., Nelson R. Jr., Wasserman R., Borte M., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Hizentra® in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the United States: a Review of 7 Phase 3 Trials. *J Clin Immunol* 2018; 38 (8): 864–75.
18. Hagan J.B., Fasano M.B., Spector S., Wasserman R.L., Melamed I., Rojavin M.A., et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30 (5): 734–45.
19. Borte M., Krivan G., Derfalvi B., Gonzalez-Quevedo T., Grimbacher B., Jolles S., et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase II/III study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2017; 187 (1): 146–59.
20. Suez D., Stein M., Gupta S., Hussain I., Melamed I., Paris K., et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. *J Clin Immunol* 2016; 36 (7): 700–12.
21. Shabaninejad H., Asgharzadeh A., Rezaei N., Rezapoor A. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12 (5): 595–602.
22. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21 (2): 105–16.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.03.2023
Принята к печати 03.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с посттрансплантационным введением циклофосфамида

А.А. Базаев, С.Н. Козловская, Э.Р. Султанова, Ю.В. Скворцова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна,
д-р мед. наук, врач-гематолог, заместитель
заведующего отделением трансплантации
гемопоэтических стволовых
клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yuscvo@mail.ru

Единственным куративным методом лечения многих угрожающих жизни заболеваний является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая трудности с нахождением HLA-идентичного донора, частым альтернативным вариантом является трансплантация от гаплоидентичного донора. Данная опция сопряжена с более высокими рисками развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В данной статье мы приводим современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику РТПХ, а также представляем клинический случай терапии острой РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с посттрансплантационным введением циклофосфамида. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. тивные опции лечения и профилактики ранее неизлечимых заболеваний, ассоциированных с EBV.

Ключевые слова: острая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, деплеция трансплантата циклофосфамидом

Базаев А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 98–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 07.03.2023
Accepted 03.04.2023

Acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation from a haploidentical donor with post-transplant cyclophosphamide administration

A.A. Bazaev, S.N. Kozlovskaya, E.R. Sultanova, Yu.V. Skvortsova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Yulia V. Skvortsova,
Dr. Med. Sci., a hematologist, Deputy Head
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Department №2 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yuscvo@mail.ru

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only curative treatment for many life-threatening diseases. Due to the difficulty of finding an HLA-identical donor, transplantation from a haploidentical donor has become a frequent alternative. This option is associated with a higher risk of graft-versus-host disease (GVHD). In this article, we present the current view on the pathogenesis, treatment and prevention of GVHD and report a clinical case of acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor with post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, T-cell depletion with cyclophosphamide

Bazaev A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 98–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

Несмотря на многочисленные исследования в области изучения генеза различных заболеваний, их своевременной диагностики, а

также разработки новых лекарственных препаратов, до сих пор существуют заболевания, единственным куративным методом лечения которых остается

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день благодаря использованию новейших технологий и иммуносупрессивной терапии (ИСТ) показатели приживления трансплантата достигают 90% [1].

Аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) – эффективная терапия злокачественных гематологических заболеваний, в основном за счет мощного иммунологического эффекта реакции «трансплантат против лейкоза» [2]. До последнего времени оптимальным считался трансплантат, полученный от HLA-идентичного сиблинга, в связи с тенденцией к более высокой общей и безрецидивной выживаемости после алло-ТГСК. Только 25% пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, имеют совместимого родственного донора.

Алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора – единственная альтернатива для пациентов, не имеющих совместимых сиблингов, однако это сопряжено с увеличением риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, как следствие, с увеличением риска тяжелой инвалидизации пациента или трансплантационной летальности [3].

Реакция «трансплантат против хозяина»

РТПХ является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после алло-ТГСК. Патофизиология данного процесса впервые подробно описана J.L. Ferrara и H.J. Deeg в 1991 г. как синдром гиперцитокинемии с трехступенчатым процессом развития [4]. На данный момент под РТПХ принято понимать процесс, обусловленный иммунологическим конфликтом между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента [5]. Поэтапная активация РТПХ, предложенная J.L. Ferrara и H.J. Deeg, остается как основа данного патогенеза, однако с годами ключевые моменты механизма развития изучены более детально. Основными фазами являются:

- 1) активация АПК реципиента в результате кондиционирования и воспаления;
- 2) активация Т-клеток донора;
- 3) эффекторная фаза.

Органами-мишенями классической формы острой РТПХ (ОРТПХ) являются кожа, печень, желудочно-кишечный тракт, реже вовлекаются слизистые глаз, легкие, центральная нервная система (ЦНС) [6].

В настоящее время различают 4 категории РТПХ:

- 1) классическая ОРТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов;

- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя ОРТПХ – признаки классической ОРТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ

(хрРТПХ) в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (часто наблюдается при отмене ИСТ);

- 3) синдром перекреста ОРТПХ и хрРТПХ (манифестация и той, и другой);

- 4) хрРТПХ, возникающая на любых сроках, в основе множества проявлений – склерозирование тканей [7].

Клиническая картина и диагностика острой реакции «трансплантат против хозяина»

Манифестация клинических признаков ОРТПХ происходит на коже, в желудочно-кишечном тракте и печени [8] – классический симптомокомплекс дерматита, энтерита и гепатита. По обобщенным данным, у 81% пациентов развивается ОРТПХ с поражением кожи, у 54% – с участием кишечника, у 50% – с поражением печени [9].

Диагноз ОРТПХ должен быть подтвержден биопсией пораженного органа, если это возможно. Кроме того, необходимо полностью исключить другие осложнения, не связанные с РТПХ кожи, печени и желудочно-кишечного тракта. Хотя диагностические биопсии обладают высокой специфичностью, чувствительность метода составляет примерно 60%, поэтому конечный диагноз ОРТПХ и решение о системной терапии основываются на тщательном анализе всех имеющихся клинических данных [10].

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Существуют различные методы профилактики ОРТПХ. На сегодняшний день ни один из них не является эффективным в полной мере. Данным фактом можно объяснить неоднородность режимов, предлагаемых для профилактики ОРТПХ в различных протоколах по всему миру.

Однако за многолетний опыт применения ТГСК достигнуты успехи в профилактике и контроле течения РТПХ различными комбинациями ныне известных препаратов. Существуют фармакологические и нефармакологические методы профилактики ОРТПХ.

Фармакологические методы профилактики

Среди фармакологических методов профилактики чаще всего используются следующие: короткий курс метотрексата, ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А (CsA) или такролимус, реже – ингибиторы mTOR и микофенолата мофетил (ММФ), антитимоцитарный глобулин, циклофосфамид (ЦФ).

ЦФ является иммуносупрессивным противоопухолевым препаратом, который используют при выполнении алло-ТГСК в режимах кондиционирования «золотого стандарта» до введения стволовых клеток донора в целях достижения иммунологиче-

ской толерантности у реципиента, направленной на приживление и профилактику отторжения трансплантата [11]. Показано, что при введении ЦФ в посттрансплантационном периоде механизм действия имеет существенные отличия, чем при введении до ТГСК: приживление трансплантата не подавляется, а основное действие препарата направлено на гибель активированных Т-лимфоцитов, что снижает частоту развития оРТПХ. По данным одного из первых клинических исследований, частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 34% и 6% соответственно, а частота хрРТПХ в течение 1 года наблюдения – 5% [12, 13].

Исследования показали, что существуют 3 различных последовательных механизма индукции и поддержания толерантности при применении ЦФ:

1) селективная гибель пролиферирующих алло-реактивных Т-клеток донора и реципиента на периферии в течение первых нескольких дней после введения ЦФ [14];

2) создание периферической толерантности путем избирательного уничтожения наивных Т-лимфоцитов, в то время как Т-клетки памяти практически не подвергаются деструкции, что может обеспечить реципиенту иммунитет к инфекциям в краткосрочной перспективе и восстановление иммунной системы в долгосрочной перспективе. Однако уничтожение эффекторных Т-клеток происходит не полностью, остается пул Т-регуляторных лимфоцитов, что способствует возникновению периферической толерантности [15];

3) центральная регуляция толерантности в тимусе. Стойкое приживление трансплантата ведет к возникновению донорского химеризма в тимусе реципиента за счет заселения донорских дендритных клеток. Их присутствие имеет решающее значение для негативной селекции *de novo* образующихся донорских Т-клеток [16].

Таким образом, периферическая толерантность, достигнутая после введения посттрансплантационного ЦФ, поддерживается внутритимусным удалением Т-клеток. Т-клетки, выходящие из тимуса, вместе с первоначально перелитыми с трансплантатом также вносят свой вклад в пул периферических Т-клеток и формируют иммунологическую толерантность и определяют клинические исходы после алло-ТГСК [11].

Нефармакологические методы профилактики РТПХ

Т-клеточная деплеция:

- позитивная селекция CD34-позитивной фракции. Данный метод основан на высокоэффективной позитивной иммуномагнитной селекции гемопоэтических стволовых клеток и ранних миелоидных

предшественников. Селекция CD34 приводит к малой суммарной клеточности продукта, что ассоциировано с риском первичной недостаточности трансплантата и поздней иммуnoreконституцией;

- предложенная R. Handgretinger технология CD3/CD19-деплеции. Сутью технологии является сохранение в трансплантате NK-клеток и миелоидных предшественников и комбинация негативной деплеции Т- и В-лимфоцитов в целях профилактики РТПХ и лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, соответственно [17].

Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина» согласно рекомендациям протокола трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2015) [5]

Лечение РТПХ и степень эскалации ИСТ зависят в первую очередь от выраженности клинических проявлений РТПХ. CsA является базовым иммуносупрессивным препаратом с –1-го дня от ТГСК в целях профилактики развития РТПХ. При развитии клинически значимой РТПХ препаратом выбора считается CsA с достижением терапевтической концентрации в крови в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) (метилпреднизолон 1–2 мг/кг). В случае отсутствия новых признаков РТПХ проводится постепенное снижение дозы ГКС (на 20% от инициальной дозы в неделю). При очень яркой манифестации клинических проявлений допустимо первоначальное использование ГКС в дозе 5 мг/кг. Ответ на данную терапию, как правило, следует ожидать в течение 48–72 ч, однако в случае ухудшения на протяжении 3 дней либо отсутствия улучшения после 7 дней терапии показана модификация ИСТ. При наличии незлокачественной гемопатии либо в случае трансплантации от неродственного донора к терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 40 мг/кг/сут либо показана замена CsA на руксолитиниб (10–20 мг/м²). При признаках кишечной оРТПХ эффективен этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед (минимум 8 введений). При эскалации ИСТ необходимо помнить, что одной из важнейших функций алло-ТГСК при злокачественных гемопатиях является достижение реакции «трансплантат против лейкемии», в связи с чем в случае стабильного течения и отсутствия прогрессирования симптоматики допустима выжидательная тактика. При ухудшении клинической ситуации – эскалация дозы ММФ 40–60 мг/кг/сут, еженедельная терапия этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг, введение тоцилизумаба 8 мг/кг.

Переход на следующий этап терапии должен производиться при наличии гистологического подтверждения оРТПХ и абсолютном исключении вирусного поражения кишечника и печени. При

отсутствии ответа на протяжении 7 дней показана инициация терапии рапамицином в дозе, не превышающей 4 мг/сут. В случае, когда у пациента зафиксировано выраженное поражение кожных покровов, рассматривается вопрос о введении ЦФ в дозе 50 мг/кг в течение 2 дней. Для ряда больных с достаточным уровнем лейкоцитов допустимо проведение экстракорпорального фотофереза. В случае рефрактерного течения оРТПХ – отсутствие ответа на протяжении 7 дней комбинированной ИСТ, индивидуально решается вопрос о проведении пульс-терапии ГКС, назначении курса алемтузумаба или антитимоцитарного глобулина. При дальнейшем прогрессировании РТПХ допустимо применение экспериментальной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки А. в возрасте 2 недель появилось образование в затылочной области на границе волосистой части, которое увеличивалось в размерах и становилось красно-синюшного цвета. Госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства, где проведено оперативное вмешательство с удалением новообразования. По результатам гистологического исследования биоптата (пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): в исследованном материале признаки миелоидной саркомы. Исследование костного мозга методом проточной цитометрии (пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): данных за острый лейкоз нет. На основании анамнеза, результатов лабораторно-инструментальной диагностики ребенку по месту жительства выставлен диагноз: острый миелобластный лейкоз с экстремодулярным поражением (миелоидная саркома волосистой части головы). Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В возрасте 3 месяцев ребенок впервые госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в отделение детской гематологии/онкологии. По результатам миелограммы в пунктате отмечались анаплазированные бластные клетки, в среднем 19,2%. Проведена мультиспиральная компьютерная томография всего тела, данных за продолженный рост образования нет. На основании результатов дообследования выставлен окончательный клинический диагноз: миелоидная саркома волосистой части головы с поражением костного мозга, ЦНС-статус 0, группа высокого риска, первый острый период. Начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-MRD-2018. На +47-й день от блока индукции АМ42Е в связи с полным восстановлением гемопоэза проведено обследование: в миелограмме – бластные

клетки менее 5%, ликвор интактен. Таким образом, у пациентки достигнута первая клинико-гематологическая ремиссия. Учитывая статус ремиссии, продолжена специфическая терапия согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018. Однако на фоне химиотерапии у девочки имело место течение вторичной гипертрофической кардиомиопатии, двусторонней пневмонии смешанной этиологии (цитомегаловирус + пневмоциста), трехкратный респираторный дистресс-синдром, в связи с чем во избежание дополнительной кардиотоксичности произведена смена блоков – НАЕ вместо НАМ, а также редукция дозы цитозара в связи с поражением легких (пневмония + респираторный дистресс-синдром, «цитозаровое легкое»). По данным миелограммы, ликворограммы после проведенного курса консолидации I НАЕ30 сохранялась первая клинико-гематологическая ремиссия.

В связи с неблагоприятным прогнозом основного заболевания в качестве единственно возможного куративного метода лечения пациентке было показано проведение алло-ТГСК.

В возрасте 6 месяцев в стабильном соматическом статусе, без видимых очагов инфекции пациентка поступила в отделение ТГСК №2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в целях проведения алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (отца). Проведено кондиционирование в следующем составе: флударабин 150 мг/м² + треосульфат 36 г/м² + вепезид 60 мг/кг. Кондиционирование было проведено в полном объеме, на фоне стандартной сопроводительной терапии перенесла удовлетворительно.

Профилактика оРТПХ проводилась в составе: ЦФ 50 мг/кг/сут на +3-й и +4-й дни и CsA 1 мг/кг/сут с -1-го дня + ведолизумаб 10 мг/сут и абатацепт 10 мг/кг в установленные сроки.

Характеристика донора: HLA-совместимость 5/10, группа крови B(III) Rh(+), IgG CMV – положительный. Большая групповая несовместимость по ABO: группа крови пациента A(II) Rh(+).

Характеристики трансплантата: NC 13,03 × 10⁸/кг, CD34 5,86 × 10⁶/кг, CD3 41,18 × 10⁶/кг. Миелоинфузию перенесла удовлетворительно.

Зафиксировано приживление трансплантата: лейкоцитарного роста – на +17-й день, тромбоцитарного роста – на +22-й день.

Статус по основному заболеванию на +30-е сутки после ТГСК и далее – данных за прогрессию не получено, химеризм в костном мозге полностью донорский.

Из осложнений раннего посттрансплантационного периода отмечались фебрильная нейтропения, мукозит, нейтропенический энтероколит средней степени тяжести – нуждалась в анальгезии, терапии антацидами и антиэметиками, проведении комбинированной антибактериальной терапии, данные процессы разрешились на фоне приживления трансплантата.

С +5-го дня после алло-ТГСК отмечалось появление пятнисто-папулезных высыпаний на коже и выраженного кожного зуда, применение топических ГКС без эффекта, что было расценено как сверххранная РТПХ кожной формы, с +6-го дня после алло-ТГСК зафиксирован иммунный характер фебрилитета до 4 подъемов в сутки, рефрактерный к терапии нестероидными противовоспалительными средствами. Проведена проба с ГКС в целях исключения иммунного генеза фебрилитета – метилпреднизолон 2 мг/кг/сут №1, далее 1 мг/кг/сут с эффектом, на +11-й день после алло-ТГСК ГКС отменены в связи со стабилизацией.

Классическая кожная форма РТПХ зафиксирована на +13-е сутки – оРТПХ II стадии: кожная форма III степени (поражение 75% поверхности кожи) в виде появления обильной пятнисто-папулезной сыпи по всему телу (рисунки 1), выраженной пальмарно-плантарной эритемы.

В связи с отсутствием видимых очагов инфекций проведена постепенная эскалация ИСТ, возобновлена терапия ГКС (метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут). Терапия CsA показала свою неэффективность, в связи с чем произведена смена базисной ИСТ: инициирована терапия руксолитинибом в дозе 10 мг/м² *per os*. Однако в связи с отрицательной динамикой со стороны РТПХ (появление новых элементов, увеличение площади поражения) доза ГКС эскалирована до 2 мг/кг/сут. Выполнено однократное введение тоцилизумаба 8 мг/кг в целях блокирования каскада воспалительных реакций, в которых участвует ИЛ-6.

Так как зарегистрирована прогрессия кожного поражения, принято решение добавить в терапию

ингибитор фактора некроза опухоли- α в целях купирования процессов активации АПК – этанерцепт 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед.

На фоне комбинированной ИСТ достигнут положительный эффект в виде постепенного уменьшения инфильтративного компонента и площади поражения сыпи, исчезновения кожного зуда, отсутствия новых элементов. В связи с этим начата постепенная деэскалация терапии ГКС: за 2 мес доза с 2 мг/кг/сут снижена до 0,15 мг/кг/сут. Терапия этанерцептом продолжена – 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед.

На момент осмотра на сроке 4,5 мес после ТГСК: кожные покровы розовые, умеренной влажности, единичные папулезные элементы на коже предплечий на стадии пигментации, новых элементов/признаков реактивации сыпи нет (рисунки 2). Ребенок выписан в стабильном состоянии для продолжения терапии по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТПХ остается одной из важнейших проблем после выполнения алло-ТГСК и требует тщательного подхода к своевременной диагностике и лечению в целях минимизации рисков тяжелой инвалидизации и летальности реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Данный клинический случай является примером рационального выбора в лечении РТПХ, возникшей после гаплоидентичной ТГСК с посттрансплантационным введением ЦФ: поэтапная эскалация препаратов, модификация терапии, достижение стабилизации процесса на фоне адекватной комби-

Рисунок 1

Проявления оРТПХ у пациентки А.

А – пятнисто-папулезные элементы на тыльной поверхности кисти, +13-й день от ТГСК; Б – прогрессия сыпи на животе в виде пятнисто-папулезной сыпи, +15-й день от ТГСК; В – эритродерма стопы, +15-й день от ТГСК

Figure 1

Manifestations of acute graft-versus-host disease in the patient A.

A – maculopapular rash on the dorsum of the hand, Day +13 after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT); Б – progression of the rash on the abdomen (maculopapular rash), Day +15 after HSCT; В – erythroderma involving the feet, Day +15 post-HSCT



Рисунок 2

Состояние кожи пациентки А. на фоне терапии, +4,5 мес от ТГСК
А – пигментация сыпи на верхней конечности; Б – интактная кожа стопы

Figure 2

The skin condition of the patient A. on treatment, +4.5 months after HSCT
A – pigmentation of the rash of the upper limb; B – intact skin of the foot



нации препаратов. Однако необходимо сохранять настороженность в отношении развития хрТПХ, особенно после полной редукции ИСТ, что требует тщательного мониторинга состояния пациента в дальнейшем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Bazaev A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-395X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Литература

- Katabathina V., Menias C.O., Pickhardt P., Lubner M., Prasad S.R. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin N Am* 2015; 54 (2): 303–19.
- Савченко В.Г. Реакция «трансплантат против лейкоза». *Вестник Российской академии медицинских наук* 2004; 9: 61–71.
- Tolar J., Sodani P., Symons H. Alternative donor transplant of benign primary hematologic disorders. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (5): 619–27.
- Ferrara J.L., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324 (10): 667–74.
- Масчан А.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Протокол ТГСК. Стандартные операционные процедуры (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). 2015; 84: 95–8.
- Robert Z., Takanori T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood* 2021; 138 (22): 2165–72.
- Jagasia M.H., Grinix H.T., Arora M., Williams R.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
- Vogelsang G.B., Lee L., Bensen-Kennedy D.M. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Ann Rev Med* 2003; 54: 29–52.
- Martin P.J., Schoch G., Fisher L. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76 (8): 1464–72.
- Couriel D., Caldera H., Champlin R. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101 (9): 1936–46.
- Lehnert S., Rybka W.B. Amplification of the graft-versus host reaction by cyclophosphamide: dependence on timing of drug administration. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13 (4): 473–7.
- Appelbaum F.R., Clift R.A., Buckner C.D. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983; 61 (5): 949–53.
- Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (25): 2667–76.
- Eto M., Mayumi H., Tomita Y. Specific destruction of host-reactive mature T cells of donor origin prevents graft-versus-host disease in cyclophosphamide-induced tolerant mice. *J Immunol* 1991; 146 (5): 1402–9.
- Li X.C., Turka L.A. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6 (10): 577–83.
- Eto M., Mayumi H., Tomita Y. Intrathymic clonal deletion of V beta 6+ T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to H-2-compatible, Mls-disparate antigens. *J Exp Med* 1990; 171 (1): 97–113.
- Масчан М.А. Деллеция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2: 34–8.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 21.03.2023
Принята к печати 14.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

С.К. Аракелян, С.Л. Благов, С.И. Коврыгин, А.А. Семченкова, М.С. Фадеева,
Д.А. Евсеев, Т.Ю. Салимова, Д.Д. Байдильдина, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан,
А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Благов Сергей Львович,
врач-гематолог отделения трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток №1
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sblagov89@gmail.com

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – редкое осложнение при ABO-несовместимых аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток, проявляющееся в частичном или полном отсутствии эритроидных предшественников у реципиентов при удовлетворительной функции других ростков кроветворения. Считается, что лизис эритрокариоцитов при ПККА обусловлен образованием антител остаточными В-лимфоцитами и/или длительно живущими плазматическими клетками реципиента, способными к пролиферации и активной экспрессии маркера CD38. С появлением моноклонального антитела IgG1 к CD38 стала доступна новая потенциально эффективная таргетная терапевтическая опция в отношении рефрактерной ПККА. Целью работы является анализ собственных результатов терапии ПККА даратумумабом. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, даратумумаб

Аракелян С.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 104–112. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.03.2023
Accepted 14.04.2023

Daratumumab in the treatment of pure red cell aplasia after pediatric allogeneic stem cell transplantation

S.K. Arakelyan, S.L. Blagov, S.I. Kovrygin, A.A. Semchenkova, M.S. Fadeeva, D.A. Evseev, T.Yu. Salimova,
D.D. Baidildina, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Sergey L. Blagov,
a hematologist at the Hematopoietic Stem
Cell Transplantation Department №1
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: sblagov89@gmail.com

Pure red cell aplasia (PRCA) is a rare complication of ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which manifests as a partial or complete absence of erythroid lineage in recipients with normal function of other hematopoietic lineages. There is a hypothesis, that lysis of erythroid precursors occurs because of antibody formation by population of residual B-lymphocytes and/or long-lived recipient's plasma cells, which are capable for proliferation and active expression of the CD38 marker. That is why the invention of the IgG1 monoclonal antibody to CD38 presented as a new potentially effective targeted therapeutic option for patients with refractory PPCA. The article summarizes clinical data on daratumumab for the therapy of PRCA in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: pure red cell aplasia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, daratumumab

Arakelyan S.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 104–112.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-104-112

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – хорошо известное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при большой групповой несовместимости в паре «донор–реципиент» [1]. Развитие ПККА является редким событием, среди реципиентов ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием его частота может дости-

гать 10–30% в зависимости от используемых режимов кондиционирования, а также фенотипа крови донора и реципиента [2]. Данное состояние характеризуется арегенераторной анемией, полным отсутствием или драматической редукцией эритроидных предшественников в костном мозге (КМ) при сохранности миелоидных линий кроветворения [3].

К числу негативных последствий ПККА в первую очередь относится высокая и длительная трансфузионная зависимость, которая может привести к перегрузке организма железом, аллоиммунизации и развитию других посттрансфузионных осложнений, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни больных [4, 5].

Высокий базовый предтрансплантационный титр изогемагглютининов ($> 1:64$) и использование немиелоаблативных режимов кондиционирования – ведущие факторы риска активации ПККА у больных, перенесших аллогенную ТГСК от доноров с большой групповой несовместимостью, т. е. несовместимостью в направлении «реципиент–донор» [6–8].

Принято считать, что в основе патогенеза ПККА лежит способность остаточных В-лимфоцитов и/или плазматических клеток реципиента вырабатывать изогемагглютинины, нарушающие созревание предшественников эритропоэза на стадии образования колониеобразующих единиц эритропоэза, которые экспрессируют групповые антигены [6]. В зависимости от типа активации дифференцировка В-лимфоцитов происходит с образованием В-клеток памяти или плазмобластов/короткоживущих плазматических клеток. Последние дают начало долгоживущим плазматическим клеткам и в отличие от пула В-клеток памяти способны длительно (более нескольких месяцев) персистировать и продуцировать антитела без предварительной антигенной стимуляции [9, 10].

К настоящему времени общепринятых стандартов лечения ПККА не существует и терапевтические подходы варьируют от консервативных (ожидание самостоятельного разрешения аплазии, применение стимуляторов эритропоэза, отмена медикаментозной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)) до достаточно агрессивных интервенционных методов, таких как плазмаферез и интенсивная медикаментозная терапия, направленная на элиминацию В-клеток памяти и плазматических клеток, а также инфузии донорских лимфоцитов [7]. В результатах одного из крупных мультицентровых ретроспективных анализов, посвященных проблеме ПККА, опубликованном группой авторов Европейской ассоциации по трансплантации КМ (European Society for Blood and Marrow Transplantation), а также в ряде других работ описаны отдельные случаи разрешения ПККА после применения глюкокортикостероидов, ритуксимаба, бортезомиба, а также сеансов плазмафереза, однако абсолютная эффективность этих подходов полностью не подтверждена [8, 11–13].

В 2018 г. С. Чапуу и соавт., опираясь на ранее опубликованный другими авторами положительный опыт применения даратумумаба в режиме, применяемом у больных с множественной миеломой, впервые продемонстрировали успешный случай использо-

вания данного препарата у пожилого реципиента с миелодиспластическим синдромом, развернувшим ПККА после ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием [14]. Даратумумаб – это моноклональное антитело, которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности плазмобластов и плазматических клеток, в том числе и продуцирующих изогемагглютинины [15–17]. Fab-фрагмент даратумумаба связывается с CD38-антигеном на плазматических клетках и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент- и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [16]. В профильных высокорейтинговых изданиях все чаще можно встретить описания клинических случаев эффективного применения даратумумаба в лечении ПККА у больных после ТГСК [2–5, 15–18].

В настоящей работе представлен собственный опыт клиники в терапии ПККА у реципиентов аллогенной ТГСК на примере 4 клинических случаев.

В *таблице 1* суммированы основные клинические и лабораторные характеристики пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Мальчик, 12 лет, с диагнозом «приобретенная идиопатическая АА (ПИАА), сверхтяжелая форма», проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Из особенностей – большая АВ0-групповая несовместимость в паре «донор–реципиент». Динамика химеризма и иммунофенотипирования (ИФТ) лимфоцитов крови представлена в *таблицах 2, 3*.

До +5-го месяца после ТГСК у пациента отмечалась глубокая арегенераторная анемия с трансфузионной зависимостью от эритроцитарной взвеси до 1 раза в 2 нед при нормальной функции лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения. При анализе миелограммы – в КМ отмечалась редукция эритроидного ростка при сохранности других линий гемопоэза, содержание эритропоэтина сыворотки крови составило 632 мМЕд/мл. Были исключены другие возможные причины анемии. На основании клинико-лабораторных данных установлена ПККА. В рамках терапии первой и второй линий проводились инфузии ВВИГ и курс ритуксимаба 375 мг/м² №3, эффекта от которых получено не было. При исследовании сыворотки крови у пациента были

обнаружены изогемагглютинины анти-A1 и анти-B в титрах 1:256 и 1:64 соответственно. Таким образом, сформулировано гипотетическое предположение, что ответственной за выработку данных антител является популяция зрелых CD20-негативных плазмочитов и/или плазмобластов. При проведении проточной цитометрии КМ была обнаружена популяция регенераторных В-лимфоцитов с фенотипом

CD10⁺CD19⁺CD20⁻CD38⁺CD45^{low}. Учитывая высокий титр изогемагглютининов, в ноябре 2018 г. пациенту проведен курс из 4 еженедельных введений бортезомиба в дозе 1,3 мг/м² со слабopоложительным эффектом. На день +148 после ТГСК пациенту был введен даратумумаб в дозе 16 мг/кг. Через 1 нед после первой инфузии получен гематологический ответ в виде прироста уровня гемоглобина и ретику-

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient's characteristics

Параметр Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
1	2	3	4	5
Пол Sex	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female
Возраст, годы Age, years	12	5	15	15
Диагноз Diagnosis	АА AA	ОЛП ALL	АА AA	АА AA
Кондиционирование Conditioning regimen	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/АТГ 100 мг/кг FLU 100 mg/m ² /CPM 100 mg/kg/ATG 100 mg/kg	ТОТ 12 Гр/ФЛУ 150 мг/м ² /этопозид 60 мг/кг TBI 12 Gr/FLU 150 mg/m ² /etoposide 60 mg/kg	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/АТГ 100 мг/кг FLU 100 mg/m ² / CPM 100 mg/kg/ATG 100 mg/kg	ФЛУ 100 мг/м ² /ЦФ 100 мг/кг/тимоглобу- лин 7,5 мг/кг FLU 100 mg/m ² /CPM 100 mg/kg/thymoglobulin 7.5 mg/kg
Источник стволовых клеток Source of stem cells	КМ BM	КМ BM	КМ BM	КМ BM
Профилактика РТПХ GVHD prevention	Абатацепт/циклоспо- рин А/микофенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate	Абатацепт/такроли- мус/микофенолат Abatacept/tacrolimus/ mycophenolate	Абатацепт/циклоспо- рин А/микофенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate	Абатацепт/циклоспо- рин А/микофенолат Abatacept/cyclosporin A/ mycophenolate
РТПХ GVHD	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Группа крови реципиента Recipient's blood group	O(I) Rh(-)	O(I) Rh(+)	O(I) Rh(+)	O(I) Rh(+)
Группа крови донора Donor's blood group	B(III) Rh(+)	A(II) Rh(+)	A(II) Rh(+)	AB(IV) Rh(+)
Проба Кумбса Coomb's test	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative	Единичные агглютинаты Positive	Единичные агглютинаты Positive
Parvovirus B19	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative
Эритропоэтин пациента/норма, мМЕд/мл Patient's erythropoietin/norm, mU/mL	632/3,2–31,9	221/3,2–31,9	–	–
Дефицитные анемии Deficiency anemias	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Титр антител до /после применения даратумумаба Antibody titer before/after receiving daratumumab	До Before	Анти-A1 1:256 Анти-B 1:64 Анти-A1 1:256 Анти-B 1:64	Анти-A1 1:4 Анти-B 1:64 Анти-A1 1:4 Анти-B 1:64	Анти-A1 1:32 Анти-B 1:512 Анти-A1 1:32 Анти-B 1:512
	После After	Анти-A1 1:64 Анти-B 1:8 Анти-A1 1:64 Анти-B 1:8	Анти-A1 1:8 Анти-B 1:32 Анти-A1 1:8 Анти-B 1:32	Анти-A1 1:32 Анти-B 1:128 Анти-A1 1:32 Анти-B 1:128
Выявленные популяции В-лимфоци- тов при проточной цитометрии КМ до терапии даратумумабом B-lymphocyte populations detected by BM flow cytometry before daratumumab therapy	CD10 ⁺ CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD38 ⁺ CD45 ^{low}	1) CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻ 2) CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD38 ⁺	–	–
Проточная цитометрия перифериче- ской крови (В-клеточная панель) до терапии даратумумабом Peripheral blood flow cytometry (B-cell panel) before daratumumab therapy	–	CD19 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁻ CD27 ⁺ CD38 ^{high} – 1 кл/мкл CD19 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁻ D27 ⁺ CD38 ^{high} – 1 cell/mkL	–	–
Лечение ПККА до даратумумаба PRCA treatment before daratumumab	ВВИГ Ритуксимаб №3 Бортезомиб №4 IVIГ Rituximab №3 Bortezomib №4	ВВИГ IVIГ	Ритуксимаб №3 Rituximab №3	Ритуксимаб №4 Rituximab №4
Дни введения даратумумаба после ТГСК Days of receiving daratumumab after HSCT	147 180	123	68 82 99	106 122

1	2	3	4	5
Сеанс плазмафереза, день после ТГСК Day of plasmapheresis session	–	–	112	121
День разрешения ПККА (ретикулоциты > 2%) Day of recovery PRCA (reticulocytes > 2%)	183	139	81	119
Исходы на момент написания работы (март 2023 г.) Outcomes at the time of writing (March 2023)	Отторжение трансплантата через 1 год после ТГСК №1. Жив. +2 года после ТГСК №2 Transplant rejection 1 year after HSCT №1. Alive. +2 years after HSCT №2	Рецидив основного заболевания через 1 год 2 мес после ТГСК №1. Жива. +1 год 7 мес после ТГСК №2 + CAR-T Relapse of the main disease 1 year 2 months after HSCT №1. Alive. +1 year 7 months after HSCT №2 + CAR-T	Жив, трансфузионно независим Alive, transfusion-independent	Жива, трансфузионно независима Alive, transfusion-independent

Примечание. ФЛУ – флударабин; ЦФ – циклофосфамид; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ТОТ – тотальное облучение тела; АА – апластическая анемия; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Notes. FLU – fludarabine; CPM – cyclophosphamide; ATG – antilymphocyte globulin; TBI – total body irradiation; BM – bone marrow; AA – aplastic anemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; PRCA – pure red cell aplasia; IVIG – intravenous immunoglobulin; GVHD – graft-versus-host disease.

Таблица 2
Динамика клеточного химеризма пациента №1

Table 2
Dynamics of cell chimerism of patient №1

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 55% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 55% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	КМ BM	CD3 ⁺ – полный донорский. CD34 ⁺ – полный донорский. Общий – полный донорский CD3 ⁺ full donor's alleles. CD34 ⁺ full donor's alleles. Common BM chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral Blood	CD3 ⁺ – 63% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 63% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Таблица 3
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №1 в динамике

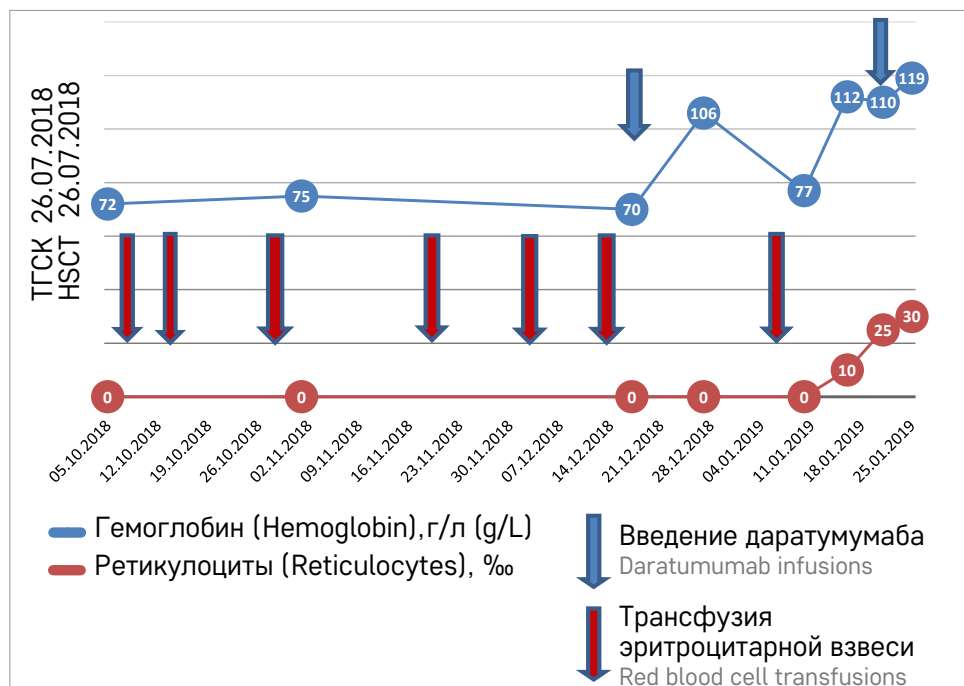
Table 3
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №1

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,08
	+90	0,1
	+120	0,1
CD4 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD4 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,039
	+90	0,06
	+120	0,06
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0
	+90	0
	+120	0

лоцитов (рисунк 1). По данным контрольной миелограммы отмечено восстановление эритроидного роста гемопоэза, а также произошло уменьшение титра сывороточных изогемагглютининов (таблица 1). Учитывая снижение гемоглобина в динамике, через 1 мес после первого выполнено второе введение

Рисунок 1
Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №1

Figure 1
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №1



даратумумаба в прежней дозе, после которого отмечался стойкий гематологический ответ, произошла смена на донорскую группу крови.

Клинический случай №2

Девочка, 5 лет, получила аллогенную ТГСК от полностью совместимого родственного донора по поводу рецидива ОЛЛ. Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в *таблицах 4, 5*. В течение 4 мес после трансплантации у ребенка отмечалась глубокая арегенераторная анемия с потреб-

Таблица 4
Динамика клеточного химеризма пациента №2

Table 4
Dynamics of cell chimerism of patient №2

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	КМ BM	CD3 ⁺ – 3,3% собственных клеток. CD34 ⁺ – 1% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 3.3% recipient's alleles. CD34 ⁺ 1% recipient's alleles. Common BM chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 60% собственных клеток. CD34 ⁺ – полный донорский. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 60% recipient's alleles. CD34 ⁺ full donor's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral Blood	CD3 ⁺ 75% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 75% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

ностью в трансфузиях эритроцитной массы 1 раз в 2–3 нед. В миелограмме был редуцирован эритроидный росток при сохранности других линий гемопоэза. Эритропоэтин сыворотки был также выше референсных значений, другие возможные причины анемии были исключены. В ходе дообследования выявлен умеренный титр антидонорских изогемагглютининов анти-A1 (1:4), анти-B (1:64) и установлен диагноз ПКАА. В рамках терапии данного осложнения на +90-е сутки после ТГСК пациентке проведена инфузия ВВИГ без значимого эффекта. При дальнейшей диагностике было выполнено ИФТ КМ, которое показало наличие популяции В-лимфоцитов памяти с фенотипом CD45⁺CD19⁺CD27⁺IgD⁺ и плазмочитов CD19⁺, CD20⁺, CD38⁺. Данные клеточные популяции были отсортированы и отправлены на исследование химеризма, который показал их донорскую принадлежность (более 99%). В периферической крови удалось обнаружить популяцию плазмобластов CD19⁺IgD⁺IgM⁺CD27⁺CD38^{high} в количестве

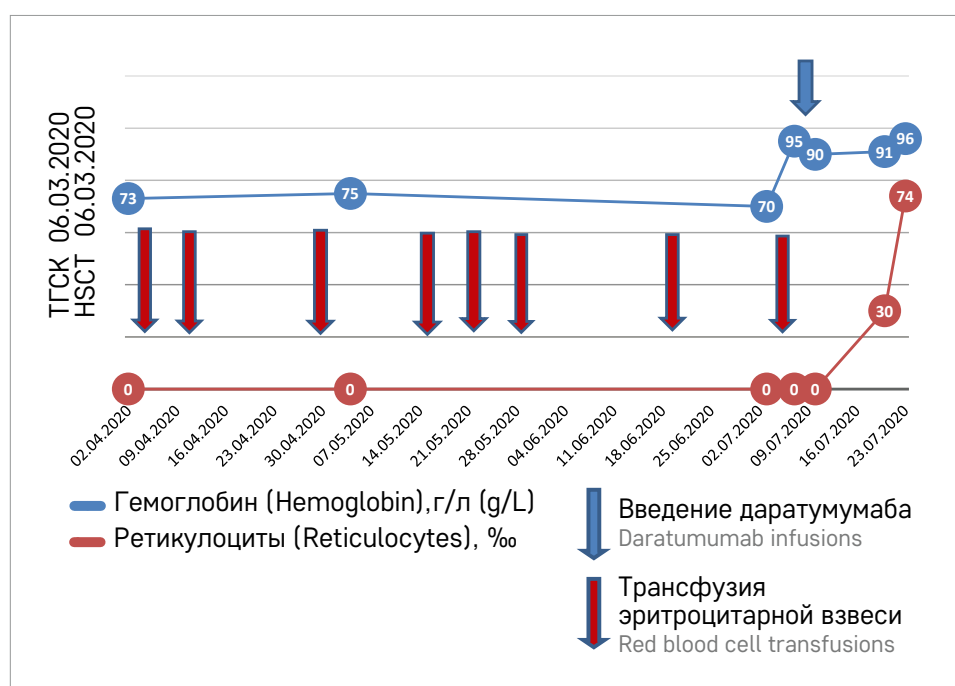
Таблица 5
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №2 в динамике

Table 5
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №2

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,262
	+90	0,23
	+120	0,398
CD34 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD34 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,054
	+90	0,04
	+120	0,115
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,043
	+90	0,059
	+120	0,043

Рисунок 2
Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №2

Figure 2
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №2



1/мкл, что составило 4% всего пула В-лимфоцитов, исследование химеризма на данной популяции технически оказалось невозможным. В качестве следующей линии терапии у данной больной был выбран даратумумаб. Полный гематологический ответ был достигнут через 16 сут после однократной инфузии препарата (рисунок 2). Также вскоре произошла смена группы крови на донорскую.

Клинический случай №3

Мальчик, 15 лет, с диагнозом «ПИАА, сверхтяжелая форма», в марте 2020 г. была проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Из особенностей, как и в 2 описанных выше клинических случаях, была отмечена большая групповая несовместимость в паре «донор–реципиент». Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в таблицах 6, 7.

Таблица 6
Динамика клеточного химеризма пациента №3

Table 6
Dynamics of cell chimerism of patient №3

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 9% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 9% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 6,5% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 6.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 11% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 11% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Первые 4 мес после ТГСК у пациента сохранялась глубокая арегенераторная анемия с трансфузионной зависимостью от эритроцитарной взвеси до 1 раза в 1–2 нед. В ходе обследования было обнаружено, что у больного не произошла смена группы крови на донорскую, отмечен высокий титр изогемагглютининов анти-A1 и анти-B до 1:32 и 1:512 соответственно (таблица 1). После исключения других возможных причин анемии на основании полученных клиничко-лабораторных данных была диагностирована ПКА и принято решение провести терапию ритуксимабом 375 мг/м² №3. Гематологический ответ не был получен, и в качестве второй линии терапии был инициирован курс даратумумаба в дозе 16 мг/кг. После 3 последовательных введений препарата отмечено уменьшение титра антидонорских изогемагглютининов и появился прирост ретикулоцитов в крови, однако стойкого восстановления уровня гемоглобина не произошло (рисунок 3, таблица 1). В целях элиминации антиэритроцитарных антител проведена процедура плазмафереза, после которой анемия с

Таблица 7
Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №3 в динамике

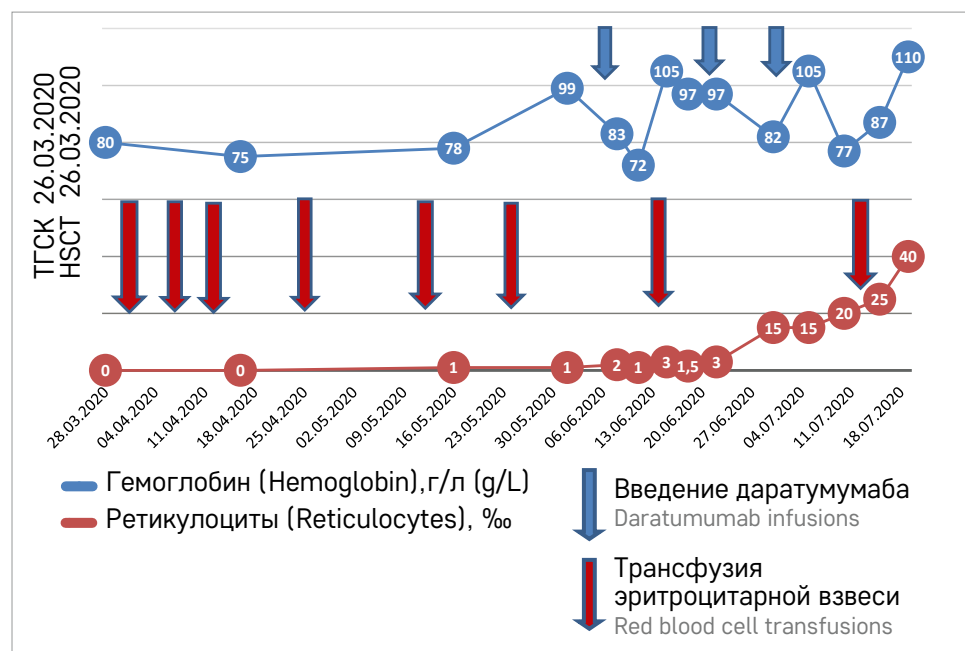
Table 7
Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №3

Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,11
	+90	0,16
	+120	0,16
CD ³⁴ +, 1 × 10 ⁶ /мл CD ³⁴ +, 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,05
	+90	0,07
	+120	0,07
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0
	+90	0
	+120	0

Рисунок 3

Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №3

Figure 3
Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №3



трансфузионной зависимостью полностью купирована, произошла смена на донорскую группу крови.

Клинический случай №4

Девочка, 15 лет, в сентябре 2022 г. установлен диагноз «ПИАА с минорным ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглинурия)-клоном, тяжелая форма», проведена аллогенная ТГСК от геноидентичного донора. Динамика химеризма и ИФТ лимфоцитов крови представлена в таблицах 8, 9.

Из особенностей, как и в первых 3 клинических случаях, отмечалась большая АВ0-несовместимость в паре «донор–реципиент». На протяжении всего раннего посттрансплантационного периода у ребенка отмечалась глубокая арегенераторная анемия. В результате дообследования были исключены дефи-

цитный и гемолитический генез анемии, парвовирусная инфекция. По результатам миелограммы отмечена редукция эритроидного ростка при сохранности других линий гемопоэза, а в крови выявлены изогемагглютинины анти-А1 и анти-В в титрах 1:128 и 1:128 соответственно, установлен диагноз «ПКА». В рамках терапии первой линии инициирован курс ритуксимабом 375 мг/м² №4, по результатам которого отмечено восстановление ретикулоцитов, однако титр изогемагглютининов оставался прежним и сохранялась анемия с трансфузионной зависимостью. В связи с этим принято решение о старте терапии даратумумабом. Через 3 нед после первого введения выполнено второе введение даратумумба в редуцированной до 8 мг/кг дозе в связи с лейкопенией, а также проведен однократный сеанс плазмафереза, после чего отмечено снижение титра изогемагглютининов (анти-А1 до 1:2, анти-В до 1:4) и дальнейшее восстановление ретикулоцитов, прирост гемоглобина с купированием трансфузионной зависимости

Таблица 8

Динамика клеточного химеризма пациента №4

Table 8

Dynamics of cell chimerism of patient №4

Сутки после ТГСК Day after HSCT	Субстрат Substrate	Химеризм Chimerism
+30	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 62,5% собственных клеток. Общий – полный донорский CD3 ⁺ 62.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+90	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 55,3% собственных клеток. Общий – 3% собственных клеток CD3 ⁺ 55.3% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles
+120	Периферическая кровь Peripheral blood	CD3 ⁺ – 39,5% собственных клеток. Общий – 5% собственных клеток CD3 ⁺ 39.5% recipient's alleles. Common peripheral blood chimerism – full donor's alleles

Таблица 9

Данные ИФТ лимфоцитов крови пациента №4 в динамике

Table 9

Dynamics of immunophenotyping of blood lymphocytes for patient №4

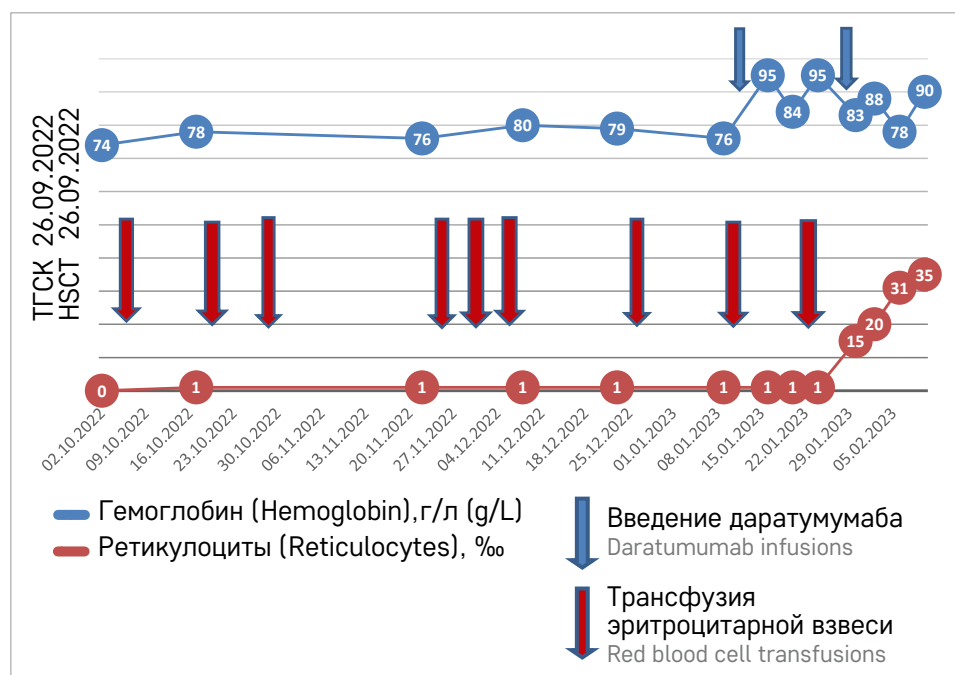
Параметр Parameter	День после ТГСК Day after HSCT	Значение Value
CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,013
	+90	0,017
	+120	0,015
CD3 ⁴⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD3 ⁴⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,001
	+90	0,01
	+120	0,006
CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ , 1 × 10 ⁶ /mL	+30	0,001
	+90	0,001
	+120	0

Рисунок 4

Динамика показателей гемоглобина и ретикулоцитов, а также купирования трансфузионной зависимости от эритроцитарной взвеси после применения даратумумаба у пациента №4

Figure 4

Dynamics of hemoglobin and reticulocyte indices and resolution of transfusion dependence on red cell blood after receiving daratumumab in patient №4



от эритроцитарной массы (рисунк 4). Восстановление лейкоцитов зафиксировано через 3 нед после второго введения даратумумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПККА – серьезное осложнение аллогенной ТГСК с большой групповой несовместимостью в направлении «донор–реципиент». К числу негативных последствий для пациентов при рефрактерных формах данной патологии относятся прежде всего непосредственные и отдаленные осложнения от переливания эритроцитарной взвеси. Диагностическими критериями ПККА являются нормохромная нормоцитарная арегенераторная анемия, отсутствие эритроидных предшественников при сохранности других ростков в КМ, а также персистенция изогемагглютининов [1, 4]. Типичным является развитие ПККА при использовании малоинтенсивных иммуносупрессивных режимов кондиционирования. Именно такие режимы применяются для подготовки к ТГСК у пациентов с АА, поэтому эта когорта больных, на наш взгляд, является одной из наиболее угрожаемых по данному осложнению. На сегодняшний день единый подход к лечению ПККА у реципиентов аллогенной ТГСК не выработан. Доказательная база эффективности терапии ПККА посредством применения стимуляторов эритропоэза, инфузий наивных донорских лимфоцитов, применения ВВИГ, сеансов плазмафереза и ряда иммуносупрессивных агентов (глюкокортикостероиды, ритуксимаб, бортезомиб) не подтверждена [8]. В одной из работ со ссылками на недостаточную эффективность существующей терапии, а также отсутствие доказанного влияния ПККА на общую выживаемость сформулированы, на наш взгляд, крайне спорные рекомендации выжидательной тактики в отношении данного осложнения [7].

Полученные в ходе нашего анализа данные в целом подтверждают потенциальную безопасность и эффективность анти-CD38-терапии ПККА после аллогенной ТГСК, ранее продемонстрированную в литературе. В целях поиска клеточной популяции, потенциально ответственной за выработку изогемагглютининов, 2 пациентам до начала терапии даратумумабом проводилось цитометрическое исследование КМ. У пациента №1 ни популяция плазматических клеток, ни В-лимфоциты памяти обнаружены не были. У больной №2 исследование КМ показало наличие донорской популяции В-лимфоцитов памяти и плазмочитов. Однако донорская природа обнаруженных лимфоцитов не исключает персистенции собственных плазматических клеток в организме реципиента, которые являются источником постоян-

ного уровня антидонорских антител. Данная особенность, по всей вероятности, обусловлена крайне низким уровнем плазматических клеток собственного происхождения, находящимися за пределами чувствительности определения химеризма, а также спецификой локализации долгоживущих плазматических клеток в организме. Роль В-клеток памяти в патогенезе ПККА косвенно подтверждается отдельными публикациями эффективности ритуксимаба в терапии данного осложнения, однако при анализе 4 клинических случаев в нашей работе у 3 (75%) пациентов гематологический ответ со стороны эритроидного ростка на анти-CD20-терапию получен не был [11, 13]. Объяснением данной особенности с иммунологической точки зрения может быть специфика функционирования В-клеток памяти, секретирующих антитела исключительно в ответ на антигенную стимуляцию, в то время как длительно живущие плазматические клетки продолжают синтез и секрецию антител даже в отсутствие стимуляции антигеном. В рамках практических рекомендаций также хотелось бы отметить, что при недостаточной эффективности первого введения даратумумаба может быть рассмотрено повторное введение препарата с добавлением процедуры плазмафереза для непосредственной редукции циркулирующих изогемагглютининов, что успешно продемонстрировано в нашей работе на примере пациентов №3 и №4. Тяжелых инфузионных реакций при введении даратумумаба на фоне предварительной премедикации преднизолоном и монтелукастом не было ни в одном из описываемых в данной работе клинических случаев. У 1 больного отмечена лейкопения после первого введения даратумумаба, что послужило поводом к снижению дозы препарата при повторной инфузии, после которой через 1 мес уровень лейкоцитов был восстановлен. Снижение дозы не оказало негативного влияния на эффективность терапии. Продемонстрированная в данной работе эффективность анти-CD38-терапии на фоне смешанного линейного химеризма по CD3⁺ дает основание исключить значимое влияние собственных Т-лимфоцитов на патогенез исследуемого осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные, а также отдельные публикации по данному вопросу дают основание судить о потенциальной безопасности и эффективности даратумумаба в качестве терапии ПККА как у взрослых реципиентов ТГСК, так и у детей [2–5, 14–18]. Предположения о механизме патогенеза ПККА у данной группы пациентов дают основания рассматривать возможность применения

даратумумаба в первой линии терапии, что, безусловно, заслуживает более предметного анализа [3, 12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Arakelyan S.K. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7866-7256>
Blagov S.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-1376>
Kovrygin S.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9389-4418>
Semchenkova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7082-1694>
Fadeeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-2505>
Evseev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>
Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Baidildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Онкогематология 2013; (3): 42–7.
2. Henig I., Yehudai-Ofir D., Zohar Y., Zuckerman T. Pure Red cell aplasia following ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: resolution with daratumumab treatment. Acta Haematologica 2021; 144 (6): 683–87.
3. Asawapanumas T., Chanswangphuwana C., Watanaboonyongcharoen P., Rojnuckarin P., Bunworasate U. Daratumumab as a frontline immunosuppression for pure red cell aplasia after major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leukemia Res Rep 2022; 17: 100314.
4. Jeyaraman P., Borah P., Rajput P., Dayal N., Pathak S., Naithani R. Daratumumab for pure red cell aplasia post ABO incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant for aplastic anemia. Blood Cells Mol Dis 2021; 88: 102464.
5. Rautenberg C., Kaivers J., Gerding U., Haas R., Ackerstaff S., Hoffmann T., et al. Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2020; 55 (6): 1191–3.
6. Кучер М.А. Роль и оптимизация трансфузиологической тактики при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкологических и гематологических больных. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2018. С. 27–8.
7. Marco-Ayala J., Gómez-Seguí, Sanz G., Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. Bone Marrow Transplant 2021; 56 (4): 769–78.
8. Longval T., Galimard J.E., Leprêtre A.C., Suarez F., Amiranoff D., Cazaux M., et al. Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. Br J Haematol 2021; 193 (4): 814–26.
9. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. Иммунология 2019; 40 (6): 63–76.
10. Сидорова Е.В. Долгоживущие В-клетки. Успехи современной биологии 2013; 133 (4): 333–48.
11. Maschan A.A., Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Pashanov E.D., Trakhtman P.E., Schipitzina I.P., et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2002; 30 (6): 405–7.
12. Gómez R.V., Vázquez G.V., Concepción V.N., García A.G., Saavedra C.A. Successful treatment of pure red cell aplasia with high-dose dexamethasone after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2018; 11 (1): 44–6.
13. Kosińska A., Helbig G., Frankiewicz A., Grygoruk-Wiśniowska I., Kyrz-Krzemiński S. Rituximab is highly effective for pure red cell aplasia and post-transplant lymphoproliferative disorder after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Contemp Oncol (Pozn) 2012; 16 (3): 215–7.
14. Chapuy C.I., Kaufman R.M., Alyea E.P., Connors J.M. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. N Engl J Med 2018; 379 (19): 1846–50.
15. Bathini S., Holtzman N.G., Koka R., Singh Z., Wilding E., Zou Y., et al. Refractory postallogeic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. Am J Hematol 2019; 94 (8): 216–9.
16. Salas M.Q., Alahmari A., Lipton J.H. Successful treatment of refractory red cell aplasia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with daratumumab. Eur J Haematol 2020; 104 (2): 145–7.
17. Martino R., García-Cadenas I., Esquirol A. Daratumumab may be the most effective treatment for post-engraftment pure red cell aplasia due to persistent anti-donor isohemagglutinins after major ABO-mismatched allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2022; 57 (2): 282–5.
18. Gangat N., Bleeker J., Lynch D., Olteanu H., Letendre L., Tefferi A. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. Haematologica 2022; 107 (10): 2523–6.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Клинический случай грибовидного микоза у ребенка 11 лет

М.Н. Корсантия, Д.С. Абрамов, А.А. Ефимова, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичные кожные лимфомы довольно редко встречаются у детей. Клинические и гистопатологические проявления этих заболеваний у пациентов детского возраста могут значительно отличаться от таковых у взрослых. Из-за их редкости и сложной клинической картины диагностика может быть очень длительной. Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее часто диагностируемой формой первичных кожных лимфом в детском возрасте. Клинических рекомендаций для лечения детей не существует. В литературе данные о вариантах ГМ у детей немногочисленны, наиболее крупное исследование включает 34 пациента, у которых диагноз был поставлен в среднем через 4 года после появления первых симптомов. В данной статье мы представляем клинический случай ГМ у 11-летнего ребенка с 8-летней историей множественного поражения кожных покровов и кожи головы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Целью нашей публикации является демонстрация проблем в диагностике заболевания, особенно на ранних стадиях, поскольку его симптомы могут быть похожи на симптомы многих распространенных детских воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: дети, Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз

Корсантия М.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 113–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Mycosis fungoides in an 11 year-old child: a case report

M.N. Korsantiya, D.S. Abramov, A.A. Efimova, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Primary cutaneous lymphomas are quite rare in children. Clinical and histopathological manifestations of these diseases in children differ significantly from those in adults. Due to their rarity and complex clinical presentation, diagnosis may take long time. Mycosis fungoides (MF) is the most commonly diagnosed form of primary cutaneous lymphomas in childhood. There are no clinical guidelines for the treatment of children. Literature data on MF variants in children are scarce; the largest study includes 34 patients who were diagnosed on average 4 years after the onset of the first symptoms. In the present article we describe a clinical case of MF in an 11-year-old child with an 8-year history of multiple lesions of the skin and scalp. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The aim of our article is to demonstrate the problems in the diagnosis of the disease, especially at an early stage, because its symptoms may be similar to those of many common pediatric inflammatory skin conditions.

Key words: children, cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides

Korsantiya M.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 113–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Первичные кожные лимфомы (ПКЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кожи из Т- и В-лимфоцитов, первичным субстратом при которых являются кожа и ее придатки [1, 2]. Они появляются в основном на коже без признаков внекожного поражения. Т-клеточные лимфомы составляют подавляющее большинство случаев ПКЛ, при этом наиболее распространенным заболеванием является грибовидный микоз (ГМ) [1, 3]. ГМ – это неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности, при которой кожа инфильтрируется зрелыми периферическими Т-клетками, что приводит к формированию классических кожных поражений, варьирующих от пятен до бляшек с последующей трансформацией в опухолевые очаги [1–3]. Кроме того, дальнейшая

прогрессия заболевания может привести к развитию синдрома Сезари, который составляет 5% в структуре ПКЛ, характеризуется триадой симптомов: эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-лимфоцитов (клетки Сезари) в коже, лимфатических узлах и периферической крови [4].

К атипичным проявлениям ГМ относятся гиперкератотические, буллезные, гранулематозные, пустулезные и бородавчатые поражения, при которых постановка диагноза усложняется [3, 5, 6].

ГМ составляет 40–65% всех ПКЛ у детей до 18 лет [7, 8] и всего 18% общего числа зарегистрированных случаев, включая взрослых [9].

У детей большинство случаев проявления заболевания начинается в возрасте 6–8 лет [10] и диагно-

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 15.11.2022

Принята к печати 03.04.2023

Контактная информация:

Корсантия Майя Нугзаровна, врач-гематолог стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: maya.korsantiya@fccho-moscow.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 15.11.2022

Accepted 03.04.2023

Correspondence:

Maya N. Korsantiya, a hematologist at the Day Care Facility of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: maya.korsantiya@fccho-moscow.ru

стируется в среднем в возрасте 9–11 лет, а в редких случаях возраст при первичной диагностике может достигать 14–24 лет [10–12], что еще раз свидетельствует о сложности интерпретации поражений кожи.

ГМ обычно характеризуется течением нескольких стадий: эритема/пятно, бляшки, опухоль. Классическим проявлением ГМ у взрослых является постепенное прогрессирование бессимптомных чешуйчатых эритематозных пятен и бляшек, обычно в защищенных от солнца местах, которые могут трансформироваться в узелки/опухоли в течение нескольких лет [13]. У детей чаще встречаются ранние стадии ГМ, в первую очередь наблюдается пятнистая форма. В большинстве исследований преобладающим вариантом является гипопигментированная форма ГМ, составляющая почти 55–100%, иногда отмечается поражение только одной области [14–19].

Другими распространенными вариантами являются классический ГМ, который составляет 15–40% случаев [20, 21], фолликулотропный вариант – 3–36% [11, 20] и пойкилодерматозный ГМ – 5–26% [22, 23].

Есть несколько необычных вариантов, о которых сообщалось у детей, среди них хронический лихеноидный отрубевидный лишай, пигментированный пурпурный дерматозоподобный ГМ, гранулематозный ГМ, ихтиозиформный ГМ, гиперпигментированные и внутриротовые проявления, воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус [24, 25]. Сообщалось также о нескольких редких случаях семейного ГМ и ГМ после трансплантации органов [26].

Большинство случаев ГМ у детей диагностируют на ранней стадии (IA, IB, IIA) [8], в то время как прогрессирующее течение (стадия IIB и выше) встречается редко и имеет неблагоприятный прогноз [16]. В таблице 1 представлены различные формы ГМ.

В одном из самых больших ретроспективных исследований по ГМ у детей в группе из 34 пациентов медиана возникновения симптомов составила 10 (6–16) лет, а точный диагноз ГМ был поставлен в среднем по истечении 4–5 лет после появления первых симптомов. На ранних фазах чаще всего звучали диагнозы «экзема», «псориаз», «витилиго», при этом стадии заболевания не превышали I–IIA.

Дети с пятнисто-папулезными дерматозами неясной этиологии, с плохим ответом на локальное лечение в течение длительного времени должны вызывать у дерматолога подозрение на течение ГМ в качестве дифференциального диагноза и обязательно подвергаться биопсии кожи с последующим иммуногистологическим исследованием материала [16]. После постановки диагноза этим больным, как и всем пациентам с лимфомами, необходимо стадирование – исследование костного мозга, проведение

Таблица 1
Различные формы ГМ у детей

Table 1
Different variants of mycosis fungoides (MF) in children

Классические формы Classic variants	Неклассические формы Non-classic variants
Гипопигментный ГМ (55–100%) Hypopigmented MF (55–100%)	Отрубевидный лихеноидоподобный ГМ Pityriasis lichenoides-like MF
Классический ГМ (15–40%) Classic MF (15–40%)	ПВД (пигментный пурпурный дерматоз)-подобный ГМ PPD (pigmented purpuric dermatosis)-like MF
Фолликулярный ГМ (3–36%) Follicular MF (3–36%)	Гранулематозный ГМ Granulomatous MF
Пойкилодерматозный ГМ (5–26%) Poikilodermatous MF (5–26%)	Ихтиозиформный ГМ Ichthyosiform MF
	Гиперпигментный ГМ Hyperpigmented MF
	ГМ с крупноклеточной трансформацией MF with large cell transformation
	ГМ после трансплантации органов MF after an organ transplantation

позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой, что позволит уточнить локусы поражения и отслеживать эффективность терапии.

Клиническое стадирование проводится исходя из распространенности болезни и наличия опухолевых узлов. Международное общество по изучению лимфом кожи (International Society for Cutaneous Lymphomas) и Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) предложили систему стадирования и классификации ГМ и синдрома Сезари [27]:

- стадия IA – пятна/бляшки занимают менее 10% всей поверхности кожи пациента, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток с церебриформными ядрами (клетки Сезари) в периферической крови (T_1 , N_0 , M_0 , B_{0-1});

- стадия IB – пятна/папулы/бляшки занимают 10% поверхности кожи и более, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток (клетки Сезари) в периферической крови (T_2 , N_0 , M_0 , B_{0-1});

- стадия IIA – любая площадь поражения (пятна/папулы/бляшки) и клинически измененные периферические лимфоузлы (N_1) или их поражение ГМ (N_2) без вовлечения крови (T_{1-2} , N_{1-2} , M_0 , B_{0-1}). В 5% случаев отмечается диффузная болезненная зудящая эритродермия с клетками Сезари (опухолевые Т-лимфоциты) в количестве менее 5% в периферической крови (синдром Сезари описан А. Sézary и J. Bouvraïn в 1938 г.);

- стадия IIB – 1 опухоль или более диаметром 1,5 см и более, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови (T_3 , N_{0-2} , M_0 , B_{0-1});

- стадия III – эритема с вовлечением более 80% поверхности кожи, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови:

- стадия IIIA – T_4 , N_{0-2} , M_0 , B_0 ;

- стадия IIIB – T_4, N_{0-2}, M_0, B_1 ;
- стадия IVA1 – наличие более 1000 клеток Сезари в 1 мл крови при позитивной клональности ($T_{1-4}, N_{0-2}, M_0, B_2$);
- стадия IVA2 – вовлечение регионарных или диффузных лимфоузлов, наличие в них больших кластеров атипичных клеток (более 6 клеток) или тотального замещения лимфоузла опухолевыми клетками ($T_{1-4}, N_3, M_0, B_{0-2}$);
- стадия IVB – висцеральное поражение: печень, селезенка, костный мозг, почки, желудок, головной мозг ($T_{1-4}, N_{0-3}, M_1, B_{0-2}$).

Кроме объема распространения прогностическое значение имеют повышение уровня лактатдегидрогеназы, растворимого рецептора IL-2, скорости оседания эритроцитов, увеличение содержания эозинофилов в крови. К благоприятным прогностическим факторам относятся повышенное содержание $CD8^+$ Т-клеток, $FoxP3^+$ Т-регуляторных клеток, $CD1a^+$ -дендритных клеток в биоптате.

При патологоанатомическом исследовании биоптата кожи обнаруживаются характерные признаки эпидермотропизма (82–100%), атипичные лимфоциты (82–100%), лимфоидные клетки с ореолом в эпидермисе (86%), псевдоабсцессы Потрие (16–60%) и интраэпидермальные лимфоциты, которые крупнее дермальных лимфоцитов. Иммунофенотипически это чаще $CD4^+$ Т-клетки (50–70%), реже $CD8^+$ Т-клетки (20–67%) – встречается при гипопигментированном ГМ [28, 29].

Характерным признаком является наличие эпидермотропных периферических Т-лимфоцитов с фенотипом $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD5^+$ и потеря или уменьшение количества $CD7^+$ -лимфоцитов, что можно наблюдать в 70–90% случаев даже на ранних стадиях заболевания [29].

Клональные перестройки гена Т-клеточного рецептора распространены у 90% взрослых пациентов с ГМ, данные в отношении детей неоднозначны, исследователи приводят частоту от 20 до 80% [22, 30].

Как правило, все случаи ГМ у детей диагностируются на ранней стадии (IA, IB, IIA) и реже прогрессируют в короткие сроки. Наиболее распространенными методами терапии ГМ у детей являются фототерапия и локальное лечение – топические стероиды и цитостатики (мехлорэтамин или кармустин). Длительное применение кармустина может привести к вторичным ракам кожи.

Кроме того, при продвинутых стадиях и рецидивах заболевания используют ретиноиды – бексаротен, интерферон-альфа (ИФН- α), низкие дозы метотрексата (20–60 мг/нед), ингибиторы гистондеацетилаз (одобрен только воринонестат), лучевую терапию (20–30 Гр) и экстракорпоральный фотофорез [8, 31].

Варианты фототерапии включают широкополосное и узкополосное облучение ультрафиолетом класса В (УФИ) и фотохимиотерапию псораленом с облучением ультрафиолетом класса А (PUVA), которые обычно и используются в качестве подхода первой линии. Фототерапия оказывает влияние на аномальные лимфоциты при ГМ [32]. Существует достаточно доказательств эффективности PUVA и УФИ в лечении детей с ГМ с частотой ответа обычно > 80%. PUVA-терапия проникает глубже в дерму по сравнению с УФИ. Однако продолжительность ремиссии может быть дольше при PUVA (30–87 мес) по сравнению с УФИ (4–29 мес) [33]. УФИ предпочтительнее PUVA у детей из-за побочных эффектов системного псоралена, которые могут включать риск катаракты или вторичного рака кожи [34]. Общие побочные эффекты обоих методов лечения включают эритему, образование волдырей, лентиги и раздражение различной степени. Следует избегать перорального приема псоралена у детей младше 10 лет, поэтому хорошей альтернативой является местная PUVA-терапия [35].

Общее количество сеансов лечения (как индукционного, так и поддерживающего) может быть связано с более длительной ремиссией и меньшим количеством рецидивов (таблица 2) [20].

Системная терапия

ГКС на очень ранних стадиях заболевания дают в среднем почти 50% общего ответа, возможно их сочетание с топическими ретиноидами [8, 36, 37]. Кроме того, при необходимости системного лечения агрессивных форм заболевания используют такие препараты, как липосомальный доксорубин, брентуксимаб ведотин, ифосфамид, этопозид, гемцитабин. При подтверждении подлежащего иммунодефицита или при недостаточно хорошем ответе на первичную терапию может потребоваться аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом для достижения максимально лучшего результата [10].

Другие препараты, такие как могамулизумаб, алемтузумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы гистондеацетилазы (воринонестат, ромидеписин, панобинонестат, белинонестат и ресминонестат), пралатрексат, фородезин, денилейкин дифти-токс, дувелисиб, леналидомид и эверолимус, описаны в исследованиях как терапия второй линии для взрослых пациентов, некоторые из них могут быть доступны и для детей в исследовательских протоколах [36, 38]. Наиболее важными прогностическими факторами являются стадия болезни – степень и площадь поражения кожи, наличие или отсутствие внекожного поражения и ответ на терапию. Общий прогноз при ГМ у детей благоприятный. Прогресси-

Таблица 2
Ответ на распространенные методы лечения

Table 2
 Response to common treatments

Исследование Study	Количество случаев Number of cases	Возраст/распределение по полу/форма Age/distribution by sex/variant	Терапия Therapy	Ответ Response
O.V. Ocampo и соавт. (2020) [9] O.V. Ocampo, et al. (2020) [9]	23	Средний возраст 11 (4–18) лет/мужской:женский – 13:10/классический ГМ (26.1%), гипопигментный ГМ (52.2%), фолликулотропный ГМ (17.4%), классический ГМ с капилляритом (4.3%) Median age is 11 (4–18) years/ male:female ratio – 13:10/classic MF (26.1%), hypopigmented MF (52.2%), folliculotropic MF (17.4%), classic MF with capillaritis (4.3%)	Фототерапия (n = 22). 1. PUVA – 14 (PUVA-ванна – 4, PUVA + ИФН – 1). 2. УФН – 8 (с химиотерапией – 1). 3. Терапия только ГКС – 1 Phototherapy (n = 22). 1. PUVA – 14 (bath PUVA – 4, PUVA + IFN – 1). 2. UVR – 8 (with chemotherapy – 1). 3. Therapy with GCs only – 1	ПО – 14 (64%), ЧО – 8 (36%). 1. ПО – 8 (57%), ЧО – 6 (43%) (ПО:ЧО с PUVA-ванной – 2:2; PUVA + ИФН – ПО) 2. ПО – 6 (75%), ЧО – 2 (25%), с химиотерапией – ПО 3. При применении только ГКС – ЧО, впоследствии УФН + PUVA в связи с активным заболеванием CR – 14 (64%), PR – 8 (36%). 1. CR – 8 (57%), PR – 6 (43%) (CR:PR in bath PUVA – 2:2; PUVA + IFN – CR) 2. CR – 6 (75%), PR – 2 (25%), with chemotherapy – CR) 3. In case of GCs only – PR, later UVR + PUVA due to an active disease
Y.I. Kalay и соавт. (2020) [36] Y.I. Kalay, et al. (2020) [36]	4 (n = 29; 4 случая – дети до 2 лет) 4 (n = 29; 4 cases – children up to 2 years old)	Средний возраст 13 (6–19) лет/мужской: женский – 2:2/эритематозный/ гиперпигментированный ГМ (25%), эритематозный/ гипопигментированный ГМ (25%), гипопигментированный ГМ (25%), гипопигментированный ГМ с фолликулярным гиперкератозом (25%) Median age is 13 (6–19) years/ male:female ratio – 2:2/erythematous/ hyperpigmented MF (25%), erythematous/hypopigmented MF (25%), hypopigmented MF (25%), hypopigmented MF with follicular hyperkeratosis (25%)	1. ГКС, местно бексаротен, УФН – 1. 2. Гель бексаротен для местного применения – 1. 3. PUVA с ГКС – 1. 4. PUVA с ИФН – 1 1. GCs, topical bexarotene, UVR – 1. 2. Topical bexarotene gel – 1. 3. PUVA and GCs – 1. 4. PUVA and IFN – 1	ПО – 2 (50%) ЧО – 2 (50%) (все случаи лечения PUVA) CR – 2 (50%) PR – 2 (50%) (therapy with PUVA in all cases)

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ГКС – глюкокортикостероиды.

Note. CR – complete response; PR – partial response; GCs – glucocorticoids; UVR – ultraviolet radiation; PUVA – phototherapy (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); IFN – interferon.

рование до поздних стадий МФ в детстве происходит редко (4%). Показатели выживаемости через 5 и 10 лет наблюдения составляют 95% и 93% соответственно [36, 37].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Ф., 11 лет, поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на поражение кожи головы. Из анамнеза известно, что у ребенка в возрасте до 1 года отмечались умеренные проявления ксероза. После 1 года жизни – атопический дерматит, волнообразное течение, получал антигистаминные, топические стероиды, с ЧО на терапию. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

С 4 лет появился очаг алопеции на коже головы с медленным прогрессированием. Был заподозрен микоз, в связи с чем пациент получал противогрибковую терапию, без значимого эффекта.

В 5 лет появился очаг шелушения на волосистой части головы, очаговая алопеция. В течение следующих 6 мес роста волос в зоне поражения не отмечалось.

В 7 лет проводилась повторная консультация дерматовенеролога в связи с появлением отека левой теменной области. При микроскопии – мицелия грибов не обнаружено. Проводилась противогрибковая терапия тербизилом – без улучшения. Лабораторно отмечено повышение IgE до 1293 МЕ/мл.

В октябре 2017 г., в возрасте 7 лет, в течение 9 дней получал преднизолон (дозировки неизвестны), с временным кратковременным улучшением. В динамике – отечность теменной области уменьшилась к концу курса, однако появились узлы, которые сохраняются до настоящего момента.

В декабре 2017 г. проведена пункционная биопсия волосистой части головы – выявлены признаки массивного поликлонального инфильтрата кожи, преимущественно из мелких лимфоцитов; 25.04.2018 выполнена повторная пункционная биопсия кожи головы, по результатам гистологического исследо-

вания по месту жительства – псевдолимфома кожи. Ребенок консультирован иммунологом, был заподозрен первичный иммунодефицит, гипер-IgE-синдром.

На компьютерной томографии грудной полости в июне 2018 г. – единичный участок уплотнения в S4 правого легкого, вероятно, поствоспалительного характера. Туберкулез, паразитарные заболевания исключены.

В 8 лет (октябрь 2018 г.) получал лечение дапсоном с диагнозом «эозинофильный пустулезный фолликулит», эффекта не отмечалось.

На компьютерной томографии грудной полости от 16.07.2019 отмечается отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием. В обоих легочных полях на фоне обогащенного легочного рисунка появились множественные свежие, нечетко очерченные очаги инфильтрации слабой и средней степени интенсивности до 6 мм, окруженные зоной перифокального уплотнения по типу «матового стекла», подозрительные на проявления синдрома Леффлера. С обеих сторон сохраняются увеличенные подмышечные лимфоузлы – справа до 11 × 19 мм, слева до 10 × 17 мм.

В августе 2019 г. впервые консультирован гематологом и иммунологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано дообследование для исключения синдромальных заболеваний, в том числе первичного иммунодефицита.

В 9 лет (сентябрь 2019 г.) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения отека кожи головы, правой ушной раковины, катаральных проявлений без лихорадки. Ребенок повторно был консультирован иммунологом, рекомендована длительная антибактериальная, противогрибковая терапия, выполнение полного экзомного секвенирования.

Полное экзомное секвенирование (ПАО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико») выявило мутацию *COL17A1* с.2515+2T>G в гетерозиготном состоянии неясного клинического значения.

23.09.2020 выполнен пересмотр биопсийного материала от 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – морфологическая картина и иммунофенотип инфильтрата не позволяют исключить ГМ, перифокальное изменение при ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (январь 2021 г.): при осмотре отмечено распространенное поражение волосистой части кожи головы – выраженная отечность, инфильтрация (узлы), гиперемия, с обильным шелушением (рисунком 1), в остальном кожа на всей поверхности тела с выраженными проявлениями ксероза; шейная лимфаденопатия.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечено увеличение шейных лимфатических узлов, очаговое и интерстициальное поражение обоих легких, поражение лимфоузлов и очаги в легких расценены как метастатическое поражение (рисунком 2).

Мутаций в генах *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PGFR1* при исследовании методом FISH не обнаружено.

По данным ПЭТ/КТ на момент исследования определяется патологическая метаболическая активность в утолщенной и уплотненной коже и подкожной жировой клетчатке головы, лимфатических узлах ($SUV_{max} = 3,5$) и узловых образованиях шеи, надключичных лимфатических узлах, лимфатических узлах верхнего средостения ($SUV_{max} = 2$), подмышечных лимфатических узлах ($SUV_{max} = 2,1$), паховых лимфатических узлах слева, лимфатических узлах и уплотнении подкожной жировой клетчатки паховой и бедренной

Рисунок 1
Внешний вид пациента Ф.

Figure 1
The appearance of patient F.



области ($SUV_{max} = 2,5$) справа, легких; асимметрия небных миндалин с неравномерной метаболической активностью.

В гемограмме – абсолютное изолированное увеличение эозинофилов (таблица 3). В миелограмме – нормоклеточный, полиморфный по составу костный мозг, содержит умеренное количество нейтрального жира и стромальных элементов. Мегакариоцитарный росток расширен. Часть мегакариоцитов «шнуруют» тромбоциты. Нейтрофильный росток сужен, часть нейтрофилов с умеренными чертами диспоза (гипогранулярность, диссоциация созревания ядра и цитоплазмы). Созревание нейтрофилов не нарушено. Содержание эозинофилов увеличено (11,5–12%), преобладают зрелые формы. Лимфоидный и моноцитарный ростки расширены. Эритроидный росток сужен.

Иммунофенотипирование лимфоцитов представлено в таблице 4.

Была проведена биопсия кожи головы и лимфоузлов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследуемом материале морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют ГМ. Ткань лимфатического узла с признаками реактивной дерматопатической лимфаденопатии (рисунки 3, 4).

Учитывая клиническую картину и результаты гистологического исследования, ребенку установлен

Рисунок 2

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента Ф.

Figure 2
Multislice computed tomography (MSCT) scan of the patient F's thoracic organs



Таблица 3

Гемограмма пациента Ф.

Table 3

The patient F's complete blood count

Дата Date	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBCs, $\times 10^{12}/L$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBCs, $\times 10^9/L$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	Базофилы, $\times 10^9/л$ Basophils, $\times 10^9/L$	Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/L$	Моноциты, $\times 10^9/л$ Monocytes, $\times 10^9/L$	Эозинофилы, $\times 10^9/л$ Eosinophils, $\times 10^9/L$
14.01.2021	117	4,6	369	9,28	2,02	0,25	4,48	0,67	1,86
28.01.2021	112	4,47	320	10,4	2,07	0,17	4,94	1,12	2,18

диагноз: ГМ, (злокачественная кожная Т-клеточная лимфома), стадия IIB ($T_3 N_{1b} M_0 B_{0b}$):

- T_3 – 1 узел или более ≥ 1 см в диаметре;
- N_{1b} – периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN0-2, клон-позитивны;
- M_0 – нет вовлечения внутренних органов;
- B_{0b} – отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные клетки (клетки Сезари) составляют $\leq 5\%$ лимфоцитов периферической крови, клон-позитивны, детектирована моноклональная Т-клеточная популяция с биаллельной перестройкой локусов TCRG и TCRB.

01.03.2021 пациенту (рисунок 5) начата терапия метотрексатом в дозе 20 мг/м² 1 раз/нед, бексаротеном 350 мг/м², планировалось применение келикса, но на первое введение препарата в дозе 20 мг (до внутривенного введения) у ребенка развился анафилактический шок, в связи с чем его введение прекращено. Учитывая поражение лимфоузлов от проведения PUVA-терапии было решено отказаться.

Однако через 6 мес (рисунок 6) на фоне проведения терапии у ребенка отмечен конгломерат шейных лимфоузлов слева до 5 см в диаметре. По данным контрольной ПЭТ/КТ у пациента зафиксирована прогрессия заболевания в виде усиления накопления радиофармпрепарата. При сравнении с ПЭТ/КТ от 18.01.2022 определяется увеличение метаболической активности в измененной коже и подкожной жировой клетчатке головы, в лимфатических узлах шеи, околоушных и надключичных лимфатических узлах; сохраняется повышенная метаболическая активность в паренхиме легких; накопление радиофармпрепарата в подмышечных лимфатических узлах, корне правого легкого, наружных подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлах не превышает накопление в печени.

Референсные зоны: печень ($SUV_{max} = 1,6$, ранее $SUV_{max} = 1,2$), пул крови ($SUV_{max} = 1,1$, ранее $SUV_{max} = 0,7$).

Метаболическая активность:

- в утолщенной (до 33 мм, ранее до 27 мм) и уплотненной коже и подкожной жировой клетчатке головы, преимущественно в волосистой части ($SUV_{max} = 8$, ранее $SUV_{max} = 4,7$);
- в лимфатических узлах шеи с 2 сторон (до 22 мм по короткой оси), сливающихся в конгломераты,

Таблица 4
Иммунофенотипирование лимфоцитов пациента Ф.

Table 4
Immunophenotyping of the patient F's lymphocytes

Показатель Parameter	Ре- зультат Result	Нормаль- ные значе- ния Normal range
CD3 ⁺ -лимфоциты (Т-клетки), × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ -lymphocytes (T cells), × 10 ⁶ /mL	4,08	(1,40–2,00)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD8 ⁺ -lymphocytes, × 10 ⁶ /mL	0,8	(0,60–0,90)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD4 ⁺ -lymphocytes, × 10 ⁶ /mL	3,14	(0,70–1,10)
CD19 ⁺ -лимфоциты (В-клетки), × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ -lymphocytes (B cells), × 10 ⁶ /mL	0,17	(0,30–0,50)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты (NK-клетки), × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -lymphocytes (NK cells), × 10 ⁶ /mL	0,35	(0,096–1,33)
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (Т-наивные клетки), клеток/мкл CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (T naive cells), cells/ μ L	184,62	–
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (эффекторные клетки памяти), клеток/мкл CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (effector memory cells), cells/ μ L	2947,33	–

Рисунок 3

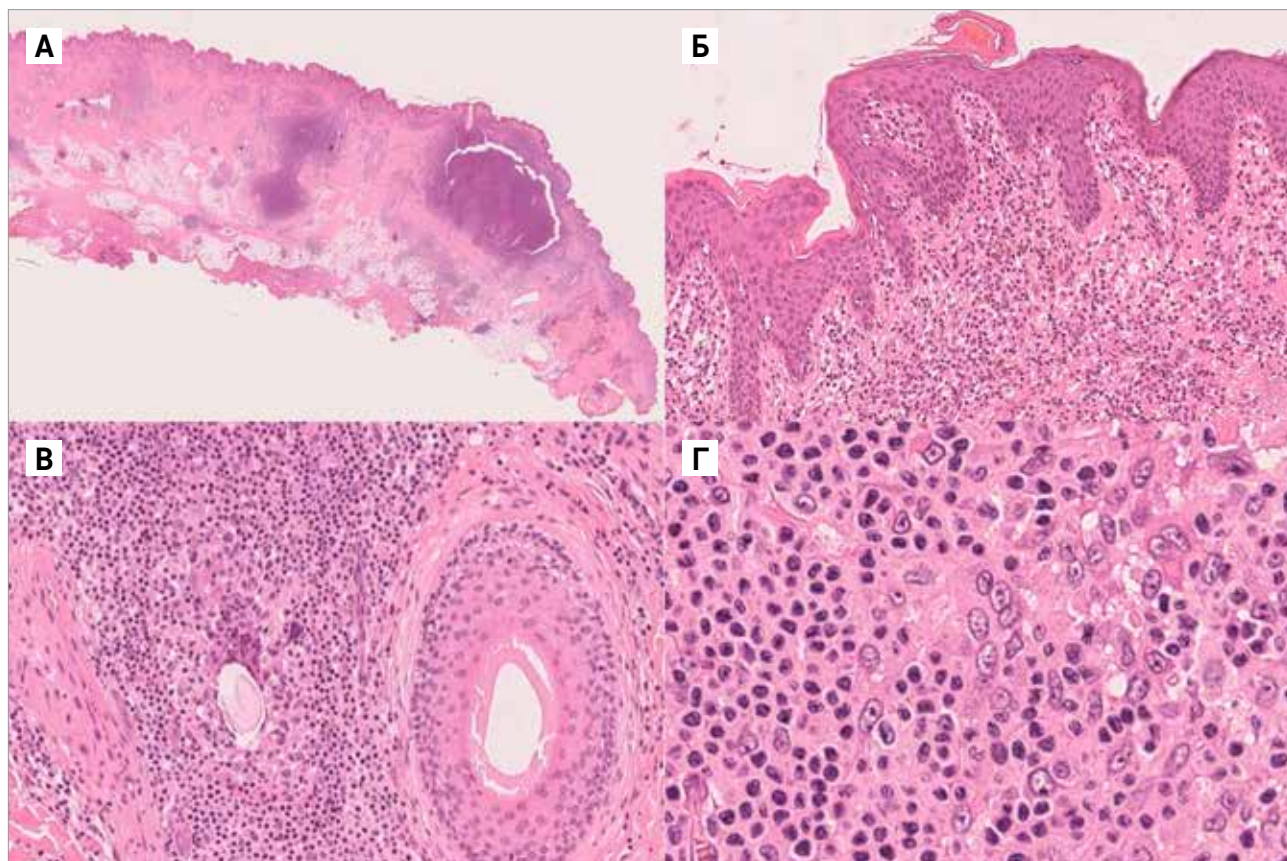
Морфологическая картина биопсии кожи

А – ткань кожи с инфильтратом, расположенным в виде нодулей, трансмурально до гиподермы (окраска гематоксилином и эозином, × 20); Б – клетки инфильтрата мелкого размера, расположены интерстициально, элементы содержат небольшую цитоплазму и конвультивно замятое ядро (окраска гематоксилином и эозином, × 200); В – опухолевый инфильтрат с признаками эпителиотропизма, определяются разрушенные эпителиальные структуры волосных муфт (окраска гематоксилином и эозином, × 200); Г – мелкие опухолевые лимфоциты с примесью крупных гистиоцитов (окраска гематоксилином и эозином, × 400)

Figure 3

The morphological pattern of a skin biopsy specimen

А – the skin tissue with an infiltrate located in the form of nodules, transmurally up to the hypodermis (hematoxylin and eosin staining, × 20); Б – cells of the infiltrate are small in size, located interstitially, the elements contain little cytoplasm and cerebriforms nucleus (hematoxylin and eosin staining, × 200); В – tumor infiltrate with the signs of epitheliotropism; destroyed epithelial structures of hair muffs are seen (hematoxylin and eosin staining, × 200); Г – small tumor lymphocytes with an admixture of large histiocytes (hematoxylin and eosin staining, × 400)



околоушных областях с 2 сторон, преимущественно слева (18 × 24 мм, ранее до 15 × 26 мм; SUV_{max} = 9, ранее SUV_{max} = 4,1);

- в надключичных лимфатических узлах с 2 сторон, преимущественно слева (до 17 мм по короткой оси, ранее до 14 мм; SUV_{max} = 5,4, ранее SUV_{max} = 2,2);

- в наружных подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлах, уплотнениях подкожной жировой клетчатки, фасций подвздошных, паховых областей, бедер, преимущественно справа (SUV_{max} = 1,9, ранее SUV_{max} = 1,8);

- в легких – диффузно-повышенное накопление радиофармпрепарата (SUV_{max} = 1,3, ранее SUV_{max} = 1,2), воздушность легочной ткани диффузно-неравномерно снижена.

Проведена биопсия лимфоузла – в исследованном материале признаки поражения лимфатического узла субстратом Т-клеточной лимфомы, ГМ.

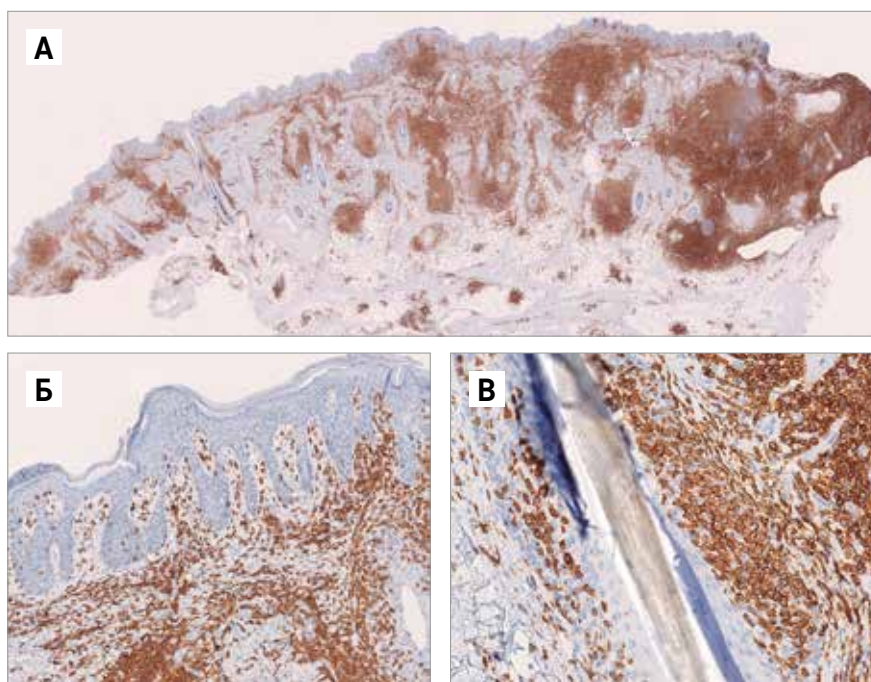
Рисунок 4

Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала А – клетки опухолевого инфильтрата декорированы CD3, $\times 20$; Б – опухолевые Т-лимфоциты расположены субэпидермально, важно, что в данном случае эпидермотропизм минимально выражен, $\times 200$; В – опухолевые Т-лимфоциты с выраженным эпителиотропизмом эпителиальной муфты волоса, схожая картина также выявлена в волосяных фолликулах, данный вариант ГМ определяется как фолликулотропный, $\times 400$

Figure 4

Immunohistochemistry of the biopsy specimen

А – the tumor infiltrate cells are decorated with CD3, $\times 20$; Б – tumor T lymphocytes are located subepidermally; it is important to note that in this case, epidermotropism is minimal, $\times 200$; В – tumor T lymphocytes with marked epitheliotropism of the epithelial hair muf; a similar pattern was also seen in the hair follicles, this variant of MF is defined as folliculotropic, $\times 400$



Учитывая отсутствие эффекта от проводимого лечения и прогрессию заболевания, в качестве второй линии было решено начать терапию гемцитабином в дозе 1200 мг внутривенно на 1, 8, 15 и 25-е сутки и брентуксимабом ведотином в дозе

1,8 мг внутривенно 1 раз в 3 нед, на фоне этой терапии достигнуто улучшение (рисунок 7).

В дальнейшем ребенку планируется гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного донора (брат).

Рисунок 5

Пациент Ф. через 3 мес от начала терапии бексаротеном и метотрексатом

Figure 5

Photographs of the patient F. taken 3 months after the start of therapy with bexarotene and methotrexate

**Рисунок 6**

Прогрессия заболевания

Figure 6

The progression of the disease



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и ведения пациентов детского возраста с ГМ. ГМ на ранних стадиях может имитировать различные хронические заболевания кожи, что обуславливает длительность его распознавания, продолжительное наблюдение и отсутствие своевременного лечения. Педиатры и дерматологи должны заподозрить кожное новообразование у детей с прогрессией кожного поражения, не отвечающего на стандартную местную терапию, и уже на ранних этапах назначать биопсию очага

Рисунок 7

Через 2 мес от начала терапии гемцитабином и брентуксимабом ведотином

Figure 7

Photographs taken 2 months after the start of therapy with gemcitabine and brentuximab vedotin



поражения с обязательным референсом онкопатолога, чтобы обеспечить своевременное направление к узким специалистам, диагностику и лечение. Из-за редкости возникновения в детском возрасте разработка эффективных и безопасных схем лечения ГМ по-прежнему является актуальной задачей, требующей мультицентрового подхода.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Korsantya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Efimova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1387-4208>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Fitzpatrick T.B., Friedberg I.M. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York (NY): MacGraw-Hill; 2008.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Cesari syndrome): part I: diagnosis: clinical and histopathological features and new molecular and biological markers. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (2): 205. e1-16; quiz 221-2. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049
3. Ahn C.S., ALSayyakh A., Sangeza O.P. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathological variants. *Am J Dermatopathol* 2014; 36 (12): 933-48.
4. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (4): 436-42.
5. Jang M.S., Kang D.Y., Park J.B., Kim J.H., Park K.A., Rim H., et al. Mycosis fungoides resembling lichenoid pityriasis versicolor: clinical and histological features and response to phototherapy. *Ann Dermatol* 2016; 28: 540-7.
6. Ko J.W., Seong J.Y., Suh K.S., Kim S.T. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol* 2000; 142 (2): 347-52.
7. Fink-Puches R., Chott A., Ardigo M., Simonitsch I., Ferrara G., Kerl H., Cerroni L. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (5): 525-53.
8. Ceppi F., Pope E., Ngan B., Abila O. Primary cutaneous lymphomas in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 1886-94.
9. Ocampo O.V., Julio L., Zapata V., Correa L.A., Vasco C., Correa S., Velásquez-Lopera M.M. Mycosis fungoides in children and adolescents: a series of 23 cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2020; 111 (2): 149-56.
10. Hodak E., Amitay-Laish I., Feinmesser M., Davidovici B., David M., Zvulunov A., et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 993-1001.
11. Boulous S., Vaid R., Aladily T.N., Ivan D.S., Talpur R., Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (6): 1117-26.
12. Rodney I.J., Kindred C., Angra K., Qutub O.N., Villanueva A.R., Halder R.M. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (5): 808-14.
13. Fatima S., Siddiqui S., Tariq M.U., Ishtiaque H., Idrees R., Ahmed Z., Ahmed A. Mycosis fungoides: a clinicopathological study of 60 cases from a tertiary care center. *Indian J Dermatol* 2020; 65 (2): 123-9.
14. Jung J.M., Lim D.J., Won C.H., Chang S.E., Lee M.W., Lee W.J. Mycosis fungoides in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2021; 157 (4): 431-8.
15. Reiter O., Amitai D.B., Amitay-Laish I., Israeli M., Pavlovsky L., Hodak E. Pediatric mycosis fungoides: a study of the human leukocyte antigen system among Israeli Jewish patients. *Arch Dermatol Res* 2017; 309 (10): 851-6.
16. Nasimi M., Kamyab K., Aghahi T., Fahim S., Ghandi N. Childhood

- mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 30 cases from Iran. *Aust J Dermatol* 2020; 61: e259–61.
17. Heng Y.K., Koh M.J.A., Giam Y.C., Tang M.B.Y., Chong W.S., Tan S.H. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (4): 477–82.
 18. Koh M.J.-A., Chong W.-S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 474–8.
 19. Alsuwaidan S.N. Childhood mycosis fungoides: new observations from the Middle East. *J Saudi Soc Dermatol Dermatol Surg* 2012; 16: 5–8.
 20. Virmani P., Levin L., Myskowski P.L., Flores E., Marchetti M.A., Skripnik Lucas A., et al. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 547–53.
 21. Kim S.T., Sim H.J., Jeon Y.S., Lee J.-W., Roh H.-J., Choi S.-Y., et al. Clinicopathological features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol* 2009; 36: 392–402.
 22. Nanda A., AlSaleh Q.A., Al-Ajmi H., Al-Sabah H., Elakashlan M., Al-Shemari S., Demierre M.-F., et al. Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 607–13.
 23. Wain E.M., Orchard G.E., Whittaker S.J., Spittle M Sc M.F., Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer* 2003; 98 (10): 2282–90.
 24. Reiter O., Amitai D.B., Amitay-Laish I., Israeli M., Pavlovsky L., Hodak E. Pediatric mycosis fungoides: a study of the human leukocyte antigen system among Israeli Jewish patients. *Arch Dermatol Res* 2017; 309 (10): 851–6.
 25. Hanna S., Walsh N., D'Intino Y., Langley R.G.B. Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 350–4.
 26. Cervini A.B., Torres-Huamani A.N., Sanchez-La-Rosa C., Galluzzo L., Solernou V., Digiorge J., Rubio P. Mycosis fungoides: experience in a pediatric hospital. *Actas Dermosifiliográficas (Engl Ed)* 2017; 108 (6): 564–70.
 27. Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Пшонкин А.В., Коновалов Д.М. Редкий случай грибовидного микоза у детей. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Доктор.Ру. Педиатрия* 2015; 13 (114): 73–9.
 28. Amin A., Burkhart C., Groben P., Morrell D.S. Primary cutaneous T-cell lymphoma following organ transplantation in a 16-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (1): 112–3.
 29. Castano E., Glick S., Wolgast L., Naeem R., Sunkara J., Elston D., Jacobson M. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol* 2013; 40 (11): 924–34.
 30. Gross A.M., Turner J., Kirkorian A.Y., Okoye G.A., Luca D.C., Bornhorst M., et al. A pediatric case of transformed mycosis fungoides in a BRCA2 positive patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (5): e361–4.
 31. Yang M.Y., Jin H., You H.S., Shim W.-H., Kim J.-M., Kim G.-W., et al. Hypopigmented mycosis fungoides treated with 308 nm excimer laser. *Ann Dermatol* 2018; 30 (1): 93–5.
 32. Ling T.C., Clayton T.H., Crawley J., Exton L.S., Goulden V., Ibbotson S., et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol* 2016; 174 (1): 24–55.
 33. Laws P.M., Shear N.H., Pope E. Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (4): 459–64.
 34. Trautinger F., Eder J., Assaf C., Bagot M., Cozzio A., Dummer R., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74.
 35. Friedland R., David M., Feinmesser M., Barzilai A., Hodak E. NB-UVB (311–312 nm)-induced lentigines in patients with mycosis fungoides: a new adverse effect of phototherapy. *J Eur Acad Dermatol* 2012; 26 (9): 1158–62.
 36. Kalay Y.I., Sanli H., Akay B.N., Sürgün E., Heper A. CD8+ cytotoxic mycosis fungoides: a retrospective analysis of clinical features and follow-up results of 29 patients. *Int J Dermatol* 2020; 59 (1): 127–33.
 37. Amorim G.M., Niemeyer-Corbellini J.P., Quintella D.C., Cuzzi T., Ramos-E-Silva M. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. *Int J Dermatol* 2018; 57 (3): 306–12.
 38. Oka T., Miyagaki T. Novel and future therapeutic drugs for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Front Med* 2019; 6: 116.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

Экстрамедуллярные поражения при остром миелобластном лейкозе у детей: особенности диагностики и лечения. Клинические примеры и обзор литературы

Ю.В. Диникина¹, А.А. Масчан²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Проблема экстрамедуллярных поражений (ЭМП) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) у детей сохраняет высокую актуальность, поскольку их патогенез остается малоизученным, а влияние на прогноз однозначно не определено. Вариабельность вовлечения тканей и органов при ЭМП зависит от иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей лейкоэмических клеток, обуславливает трудности диагностики и определяет необходимость использования комбинации методов визуализации и лабораторных исследований в целях своевременной и адекватной детекции ЭМП. Наличие ЭМП не является однозначным критерием высокого риска ОМЛ, в связи с чем необходимость интенсификации химиотерапии, а также проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии остается дискуссионной. Результаты использования таргетной терапии в отношении ЭМП при ОМЛ представляются обнадеживающими и могут снизить вероятность рецидива ОМЛ. В статье описаны особенности клинического течения ОМЛ у детей с ЭМП, подходы к диагностике заболевания с определением преимуществ и ограничений существующих лабораторных исследований и методов визуализации. Проанализированы молекулярно-генетические особенности экстрамедуллярных форм ОМЛ, существующие опции терапии и прогноз. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: дети, острый миелобластный лейкоз, миелосаркома, экстрамедуллярное поражение, химиотерапия, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

Extramedullary involvement in pediatric myeloid leukemia: challenges of diagnosis and treatment. Clinical cases and a literature review

Yu.V. Dinikina¹, A.A. Maschan²¹The Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The problem of extramedullary (EM) involvement in acute myeloid leukemia (AML) in children is of considerable relevance since its pathogenesis remains understudied and the impact on prognosis is still unclear. The variability of tissue and organ involvement depends on immunophenotypic, cytogenetic, and molecular features of myeloid cells and can cause difficulties in diagnosis, thus making it necessary to combine imaging and laboratory tools for timely and accurate diagnosis of EM disease. The prognostic significance of EM involvement has not been established unequivocally, thus the need for intensification of chemotherapy, as well as for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission, remain debatable. The results of target therapy in EM AML are encouraging and may reduce the risk of AML relapse. This article describes the clinical features of EM AML in children and reviews the diagnostic approaches as well as the advantages and limitations of existing laboratory and imaging methods. The molecular features of EM AML, current treatment options and prognosis have also been analyzed. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: children, acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, extramedullary involvement, chemotherapy, positron emission tomography/computer tomography

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 22.02.2023

Принята к печати 27.03.2023

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 22.02.2023

Accepted 27.03.2023

Correspondence:

Yulia V. Dinikina, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Хотя экстрамедуллярные поражения (ЭМП) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) встречаются достаточно часто, их прогностическое значение не определено и они представляют существенные трудности при выборе терапевтической тактики. ЭМП характеризуются присутствием агрегированных бластных клеток за пределами костного мозга (КМ) и их основными вариантами являются миелоидная саркома (МС; миелосаркома, гранулоцитарная саркома, хлорома) различной локализации, поражение центральной нервной системы (ЦНС) и кожи [1–3].

МС определяется как компактное лейкоэмическое поражение любых негемопозитических органов и тканей за исключением диффузного поражения кроветворных органов (печень, селезенка) и лимфатических узлов [1, 2, 4]. Впервые термин МС описал Burns в 1811 г. [5], а в 1853 г. данное новообразование получило название хлоромы из-за типичного зеленого цвета, обусловленного присутствием фермента миелопероксидазы (MPO) в гранулах незрелых гранулоцитарных предшественников [6]. Пятьдесят лет спустя впервые были выявлены ассоциации МС и острого лейкоза [7]. Следует отметить, что термин «гранулоцитарная саркома», который применил Rapaport [8] для описания МС исключительно гранулоцитарного происхождения, на сегодняшний день относится ко всем миелоидным злокачественным гемопатиям, встречаясь при ОМЛ, миелодиспластическом синдроме (МДС) и иных миелопролиферативных неоплазиях (МПН) [2, 4].

Частота случаев ЭМП у детей варьирует от 7 до 49%, по опубликованным данным наиболее крупных исследовательских групп, при этом причинами таких отличий могут быть как неверная трактовка ЭМП (например, включение пациентов с диффузным поражением кроветворных органов), так и различные подходы к интерпретации поражения ЦНС [2, 9–13]. Кроме того, высокая доля ЭМП в отдельных исследованиях может наблюдаться при непропорционально

высокой представленности определенных подтипов заболевания, например ОМЛ с t(8;21), при котором частота ЭМП достигает 18–24% [3]. Первичные изолированные МС без морфологического поражения КМ и МС при низком содержании бластов в КМ составляют не более 2–4% всех случаев [14]. В таблице 1 приведены данные эпидемиологии по ЭМП у пациентов детского возраста с ОМЛ, по данным ведущих исследовательских групп.

Хронология экстрамедуллярных поражений

Как было сказано выше, хотя в большинстве случаев МС сопутствует ОМЛ (2,5–9,1%), она может развиваться при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), являясь одним из критериев бластного криза, МДС/МПН или крайне редко в отсутствие костно-мозгового поражения [2, 4, 16, 17]. Как правило, МС диагностируется в активной фазе ОМЛ, реже может предшествовать поражению КМ с последующей лейкоэмической трансформацией (медиана $3,8 \pm 2,1$ мес) [17] или возникать в рецидиве заболевания с/без вовлечения КМ, с большей частотой у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с крайне низкой выживаемостью (0,2–1,3%) [4, 18, 19]. При этом характерны значимые вариации по срокам возникновения МС после завершения противоопухолевой терапии (от нескольких недель до многих лет) [20]. МС в рецидиве ОМЛ следует расценивать как системное заболевание даже при отсутствии поражения КМ [2, 16].

При изолированной *de novo* МС необходимо проведение исчерпывающего диагностического исследования как ткани опухоли, так и КМ с использованием цитогенетических и молекулярно-генетических методов, так как молекулярно-генетические и цитогенетические aberrации совпадают в ~70% случаев, что позволяет утверждать, что МС происходят из гемопоэтических стволовых клеток или ранних коммитированных предшественников [4, 21, 22]. Идентичные генетические события нередко

Таблица 1
Частота случаев ЭМП при ОМЛ у детей

Table 1
The frequency of extramedullary (EM) involvement in pediatric acute myeloid leukemia (AML)

Исследовательская группа Study group	Случаи ЭМП/всего ОМЛ Cases of EM involvement/total AML cases	Частота, % Frequency, %	Источник Reference
POG 8821	51/492	10,4	[13]
CCG 2003	199/1832	10,9	[11]
NORHO	73/315	23	[12]
AML 99 (JPLSG)	56/240	23,3	[10]
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	84/228	36,84	[9]
POG 8498 (без ЦНС) POG 8498 (no central nervous system (CNS) involvement)	21/285	7,4	[13]
BFM-78, -83, -87 (без ЦНС) BFM-78, -83, -87 (no CNS involvement)	< 2 лет < 2 years old	39,3	[15]
	> 2 лет > 2 years old	25,9	

обнаруживаются у пациентов с морфологически интактным КМ, тем самым подтверждая наличие клонального злокачественного заболевания [4, 21, 23, 24].

Факторы риска экстрамедуллярных поражений

Согласно литературным данным, к факторам риска развития ЭМП при ОМЛ отнесены ОМЛ с признаками созревания (М2), миеломоноцитарный (М4) и моноцитарный (М5) варианты по FAB-классификации [1–3, 9, 25], ранний возраст и мужской пол пациентов [2, 9], инициальный гиперлейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы [25], а также наличие экспрессии определенных маркеров на бластных клетках, ответственных за адгезию к эндотелию (CD56, CD138) и инфильтрацию тканей (CD87) [2, 12, 19, 20, 24, 26]. Характерные хромосомные и молекулярно-генетические нарушения обнаруживаются при ЭМП в более чем 50% случаев, наиболее частые из них представлены в таблице 2 [2, 3, 9, 12, 19, 24–26].

Важно подчеркнуть большую вариабельность специфических цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий, при этом наиболее частая ассоциация ЭМП отмечена с CBF (core binding factor – основной фактор связывания)–ОМЛ – t(8;21), inv(16), а также реаранжировками гена *KMT2A* (*MLL*) [2, 19, 24, 26]. Для некоторых вариантов перестроек определены наиболее характерные типы ЭМП с различиями в прогностической значимости. Так, например, по данным ряда исследований, пациенты с МС орбит и t(8;21) имеют лучшую выживаемость и более низкий

риск развития рецидивов [3, 9, 11, 19, 26, 27]. Такие же закономерности отмечаются в отношении поражения кишечника у мужчин, а молочной железы (МЖ) и яичников у женщин с inv(16) [28]. Нередко ЭМП регистрируется у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) как в дебюте, так и в рецидиве заболевания (3–8%), при этом излюбленными локализациями являются ЦНС и кожа [3]. Наличие мутации в гене *NPM-1* (нуклеофосмин), встречающейся с частотой ~14–15%, в большинстве случаев характеризуется благоприятным прогнозом [2, 3, 29], в то время как мутации в гене *FLT3* (~15%) с нормальным кариотипом обуславливают неблагоприятный исход [2, 3, 30].

Интересно, что оценки влияния ЭМП на прогноз при одних и тех же цитогенетических субвариантах ОМЛ могут быть прямо противоположными. В работе Martinez-Climent и соавт. [31] реаранжировки 11q23 в сочетании с гиперлейкоцитозом, лейкоемией кожи и поражением ЦНС сопряжены с неблагоприятным прогнозом, в то время как в исследовании Fianchi таких закономерностей в отношении гена *MLL* выявлено не было [1, 26].

Редкой, но описанной в литературе ситуацией является обнаружение неодинаковых молекулярно-генетических нарушений в субстрате МС и лейкомического поражения КМ у одного и того же пациента [2, 30]. Скорее всего, это обусловлено независимой эволюцией различных субклонов одного материнского клона ОМЛ в КМ и в экстрамедуллярном очаге и может диктовать необходимость проведения молекулярно-генетического анализа обоих образцов в

Таблица 2
Вариации хромосомных перестроек, характерных для ЭМП при ОМЛ

Table 2
Specific chromosomal rearrangements in AML with EM involvement

Вариант молекулярно-генетической аномалии Molecular genetic abnormalities	Характеристика ЭМП EM involvement features	Прогноз Prognosis
t(8;21)	М2, старший детский возраст, поражение глазницы, головы и шеи M2, late childhood age, orbital involvement, head and neck involvement	Благоприятный Favorable
inv(16)	Поражение ЦНС МС абдоминальной локализации CNS involvement Abdominal myeloid sarcoma (MS)	Благоприятный Favorable
Аберрации 11q23 11q23 rearrangements	МС (гипертрофия десен, ЦНС и др.) MS (gingival hyperplasia, involvement of the CNS and other organs)	Неблагоприятный Unfavorable
t(10;11)	Младший возраст + поражение кожи, ЦНС Early age + leukemia cutis, CNS involvement	Неблагоприятный Unfavorable
t(1;11)	Крайне редко; МС Extremely rare; MS	Промежуточный Intermediate
t(15;17)	ЦНС + МС CNS involvement + MS	Благоприятный Favorable
<i>NPM-1</i>	МС MS	Благоприятный Favorable
<i>FLT3-ITD</i> : моносомия 5,7,8 monosomy 5,7,8 трисомия 4,8,11 trisomy 4,8,11 комплексные перестройки кариотипа complex karyotype	МС MS	Неблагоприятный Unfavorable
Тетра- и пентасомия хромосомы 8 Tetrasomy 8 and pentasomy 8	Лейкемия кожи Leukemia cutis	Неблагоприятный Unfavorable

целях поиска значимых альтераций для прогноза и в некоторых случаях для выбора терапии.

Механизмы возникновения и развития экстрамедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе

Механизмы ЭМП на сегодняшний день до конца не изучены, тем не менее процесс формирования экстрамедуллярных очагов инфильтрации ассоциируют с механизмами дизрегуляции лейкоэмической стволовой клетки в КМ, разрывами связей с костномозговыми нишами и выходом в кровеносное русло через костномозговые синусоиды [3, 32]. Дальнейшая миграция в различные ткани и образование патологических очагов хоуминга контролируются экспрессией определенных хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, при этом наибольшее значение отводится мембранному белку из группы молекул клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов CD56/NCAM1 [2, 3, 33]. Известно, что экспрессия CD56, являющегося гомофильным белком (т. е. обеспечивает взаимодействие путем связывания с CD56 на других клетках), в большом проценте представлена в ткани МЖ, яичек, яичников и кишечника, что, возможно, и обуславливает формирование очагов экстрамедуллярного хоуминга преимущественно в этих тканях [1–3]. В случаях CBF-ОМЛ предполагается, что дизрегуляция CBF транскрипции, также вовлеченных в механизмы клеточной адгезии и распознавания, может играть роль в патогенезе МС [1, 2].

Механизмы, ответственные за инвазию кожи лейкоэмическими клетками, связывают с экспрессией Т-клеточных антигенов на их поверхности, а именно взаимодействиями между LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1 – молекула клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 – межклеточная молекула адгезии-1) и/или CLA (cutaneous leukocyte antigen – кожный лейкоцитарный антиген) и Е-селектином (молекула клеточной адгезии). Также экспрессия CD56 на поверхности бластных клеток сопряжена с увеличением частоты случаев поражения кожи [2].

Кроме вышеуказанных механизмов недостаточная экспрессия CD117 (c-kit) на поверхности бластных клеток также может способствовать усилению миграции лейкоэмической клетки за пределы КМ [1, 34].

ЭМП в рецидиве ОМЛ с вовлечением ЦНС, органов репродуктивной системы, отграниченные врожденными физиологическими барьерами, подтверждают способность бластных клеток «ускользать» от воздействия системной противоопухолевой терапии. Подобная закономерность справедлива и в отно-

шении пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, у которых в случае развития рецидива в большом проценте случаев (48%) имеет место поражение ЦНС и яичников [2]. Использование интратекальной химиотерапии (ХТ), тотального облучения тела с дополнительным облучением (boost) на области поражения может способствовать лечению и профилактике ЭМП.

Прогностическое значение экстрамедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе

Представления о прогностическом значении ЭМП для течения ОМЛ крайне ограничены и варьируют в проводимых исследованиях в зависимости от локализации поражения, сочетания молекулярно-генетических альтераций, выбранной стратегии терапии и других факторов [1, 2, 9, 10, 12, 35, 36]. В таблице 3 приведены данные наиболее крупных исследований с оценкой влияния ЭМП на показатели общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости.

Следует отметить неоднозначность получаемых результатов со значимыми вариациями их достоверности, что не позволяет на сегодняшний день рассматривать ЭМП как однозначный маркер неблагоприятного прогноза заболевания. Поражение кожи у пациентов с ОМЛ, как правило, ассоциировано с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [2, 19, 37], в то время как некоторые формы ЭМП (с поражением орбиты, ЭМП в сочетании с t(8;21), поражение ЦНС и inv(16)) [1, 2, 9, 11, 35], а также изоли-

Таблица 3

Прогностическая значимость ЭМП, по данным литературы

Table 3

Prognostic value of EM involvement according to the literature data

Исследовательская группа Study group	Прогностическое значение Prognostic value	Источник Reference
R. Kobayashi, и соавт. (2007) R. Kobayashi, et al. (2007)	ОВ – не выявлено ↓ БРВ – при поражении ЦНС Overall survival (OS) – no data ↓ relapse free survival (RFS) – in cases of CNS involvement	[10]
CCG (2003, 2012)	Поражение орбит, ЦНС – ↑ числа случаев полной ремиссии, ОВ CNS, orbital involvement – ↑ cases of complete remission, OS	[35]
NORHO (2004)	ЭМП – ↓ ОВ ↑ рисков индукционной летальности EM involvement – ↓ OS ↑ risk of induction mortality	[12]
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Поражение ЦНС – не влияет МС – ↓ ОВ ↑ рисков индукционной летальности CNS involvement – no influence MS – ↓ OS ↑ risk of induction mortality	[9]
J.C. Byrd и соавт. (1997) J.C. Byrd, et al. (1997)	ЭМП + t(8;21) – ↓ числа случаев полной ремиссии, ОВ EM involvement + t(8;21) – ↓ cases of complete remission, OS	[36]

рованная МС [2, 9, 38] при использовании системной ХТ и своевременном начале лечения ассоциированы с лучшей выживаемостью [2, 38, 39]. В целом большая часть авторов акцентируют внимание на необходимости использования более агрессивной терапии, в том числе с применением высокодозной ХТ (ВДХТ), в целях увеличения показателей ОВ и бессымптомной выживаемости [2].

Важным наблюдением является увеличение рисков индукционной летальности у пациентов с ЭМП, что в большинстве случаев связано с гиперлейкоцитозом и ассоциированными с ним осложнениями (внутричерепные кровоизлияния, респираторный дистресс-синдром на фоне лейкостаза, синдром острого лизиса опухоли) [9, 12].

Клиническая презентация и диагностика экстрамедуллярных поражений

Вариабельность клинической картины (таблица 4) при ЭМП в первую очередь определяется локализацией и размерами опухоли [17, 40]. Наиболее характерно поражение кожи/подкожной клетчатки, костей/надкостницы [2, 3, 17]. Очаговое поражение ЦНС и желудочно-кишечного тракта встречается редко [17]. В таблице 4 представлены возможные варианты ЭМП в зависимости от непосредственной локализации.

Примерно в 50% случаев ЭМП не дает никаких клинических симптомов, что определяет необходимость использования современных методов визуализации в целях скрининга [20], при этом у ряда больных будет иметь место более одного очага поражения [17, 41].

Дифференциальная диагностика ЭМП нередко затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов и схожестью с другими заболеваниями, в первую очередь с инфекционными состояниями, другими нозологическими формами онкологических заболеваний, доброкачественными сосудистыми опухолями и мальформациями (таблица 5) [17, 20, 40]. Тем не менее авторы подчеркивают, что в случаях выявления любого неясного очага у пациента с анамнезом ОМЛ вне зависимости от локализации, прежде всего, следует думать о МС [17].

В качестве примера можно привести исследование Меуер и соавт., где основными симптомами МС были отек (46,2%) с последующим развитием болевого синдрома (21,5%), неврологического дефицита (16,9%) и нарушением функции пораженного органа (12,3%), при этом у 11,3% пациентов МС являлась случайной находкой по данным визуализации [17]. Кроме перечисленных симптомов в случаях наружной локализации поражения может иметь место изменение цвета кожи над пораженной областью, что требует внимательного физикального осмотра пациента [17].

Тяжелыми осложнениями, хотя и крайне редкими для первичного ОМЛ, ассоциированными с ростом хлором, являются массивные выпоты в перикард и плевральную полость, синдромы сдавления верхней полой вены, дыхательных путей, геморрагические осложнения при абдоминальной, орбитальной

Таблица 4
Примеры ЭМП в зависимости от локализации

Table 4
Examples of EM involvement depending on the site

Локализация Site	Примеры поражения Examples
ЦНС CNS	Твердая мозговая оболочка, надкостница, лепто-/пахименингит Dura, periosteum, lepto-/pachymeninges
	Узловое или опухолевое поражение вещества мозга (редко) Nodules or masses (rare)
	Эпидуральное: интра-/экстраспинальное поражение Epidural: intra-/extraspinal
Шея Neck	Любая локализация поражения мягких тканей Any localization of soft tissue involvement
Орбита Orbit	Экстракональное распространение: кости орбиты/надкостница, экстраокулярные мышцы, зрительный нерв Extraconal: orbital bones/periosteum, extraocular muscles, optic nerve
	Интракональное распространение: интраокулярное (склера, хориоидея, ретина) Intraconal: intraocular (sclera, choroid, retina)
Грудная клетка Thorax	Средостение: вовлечение всех отделов + распространение между отделами Mediastinum: any compartment may be involved + trans-compartment spread
	Легкие: альвеолярное (узловое, инфильтрация), интерстициальное (утолщение перегородок) поражение Lung: alveolar involvement (nodules, infiltration); interstitial involvement (septal thickening)
	Плевра и перикард: узловое поражение, выпот Pleura and pericardium: nodules, effusion
Гепатобилиарный тракт Hepatobiliary tract	Одиночные/множественные опухолевые массы Перибиллиарная хлором Discrete masses (solitary/multiple) Peribiliary chloroma
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Узлы, полипы, изъязвления, диффузное сегментарное утолщение пораженной кишки Перитонеальные, сальниковые очаги Мезентериальная лимфаденопатия/асцит Nodule, polyp, ulcer, diffuse segmental thickening of the involved bowel Peritoneal, omental deposits Mesenteric lymphadenopathy/ascites
Мочеполовой тракт Genitourinary tract	Яички/яичники Testis/ovary
МЖ Breast	Одиночные/множественные очаги Solitary/multiple masses
Кожа Skin	Папулонодулярные очаги, эритематозные папулы, часто – поражение в местах предшествующего/текущего воспаления Papulonodular eruptions, erythematous papules, often at the sites of previous or current inflammation
Мышцы Muscles	Первичное/вторичное поражение вследствие контактного распространения из примыкающего костного поражения Primary/secondary to contiguous spread from the adjacent bone
Кости Bone	Литические или смешанные литическо-склеротические очаги (часто) Lytic or mixed lytic-sclerotic lesions (often)

локализациях, а также в случаях поражения ЦНС, спонтанный разрыв селезенки, различные неврологические осложнения, обусловленные сдавлением вещества головного и спинного мозга (очаговая неврологическая симптоматика, парезы, параличи, плегии), острая задержка мочи [16, 20]. Основной причиной является «масс-эффект», оказываемый ростом хлоромы в окружающие здоровые ткани.

Для визуализации ЭМП могут быть использованы ультразвуковое исследование (УЗИ) в целях оценки поверхностных мягкотканых структур (кожа, подкожная клетчатка, яички), а также очагов абдоминальной локализации; рентгенография в качестве грубой первичной оценки поражений скелета, легких, диагностики кишечной непроходимости; компьютерная томография (КТ) в целях выявления деструктивных изменений костей, поражения легких, селезенки, печени; магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки поражения мягких тканей (орбита, брюшная полость, скелетно-мышечное поражение), ЦНС (головной, спинной мозг); позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [20]. Исполь-

зование комбинации различных методов визуализации способствует диагностике бессимптомных ЭМП.

В исследовании Meuer, посвященном оценке чувствительности и специфичности методов визуализации (МРТ, КТ и их сочетание) в отношении количества, размеров, анатомической локализации поражения, различий в накоплении контраста и интенсивности сигнала экстрамедуллярных очагов, было продемонстрировано отсутствие специфических изменений, что не позволяет с их помощью в полной мере проводить дифференциальную диагностику ЭМП с иной этиологией поражения [17]. Авторами отмечены преимущества использования МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI), при котором регистрируется ограничение диффузии в очагах МС, что может быть обусловлено их высокой клеточностью [17, 42, 43]. Тем не менее при других опухолях или опухолеподобных очагах (например, абсцесс) могут иметь место схожие изменения, что также затрудняет проведение дифференциального диагноза [17].

По сравнению с вышеуказанными методами визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет сопостав-

Таблица 5

Дифференциальный диагноз ЭМП в зависимости от локализации [20]

Table 5

Differential diagnosis of EM involvement depending on the site [20]

Локализация поражения Site	Данные визуализации Imaging findings	Дифференциальный диагноз Differential diagnosis
Интракраниально Intracranial	Гиперинтенсивные очаговые образования Интенсивное накопление контрастного вещества Hyperdense mass Intense contrast enhancement	Лимфома Менингиома Метастазы (нейробластома, саркома Юинга) Гематома Lymphoma Meningioma Metastasis (neuroblastoma, Ewing sarcoma) Hematoma
Лептоменингеальное распространение Leptomeningeal involvement	Неоднородное (очаговое) или протяженное накопление контрастного вещества Patchy or continuous meningeal enhancement	Инфекционные очаги Новообразования другой этиологии Первичная менингеальная инфильтрация при лимфоме Метастатическое поражение Infectious lesions Neoplastic lesions of other etiology Primary meningeal infiltration by lymphoma Metastatic lesions
Орбита Orbit	Мягкотканые очаги с накоплением контрастного вещества Нехарактерна деструкция кости Enhancing soft-tissue masses Bone destruction usually lacking	Гемангиома/лимфовенозная мальформация Опухоли: рабдомиосаркома, саркома Юинга, лимфома, нейробластома Hemangioma/lymphovenous malformation Tumors: rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, lymphoma, neuroblastoma
Мышцы Muscle	Изоденсные/изоинтенсивные очаги, гомогенное накопление контрастного вещества Isodense/isointense lesions, homogeneous enhancement	Гематома, миозит, лимфома Hematoma, myositis, lymphoma
Кости Bones	Литические, смешанные очаги Lytic, mixed lytic-sclerotic	Лимфома, гистиоцитарные поражения, метастазы (нейробластома), остеомиелит Lymphoma, histiocytic disorders, metastases (neuroblastoma), osteomyelitis
Гепатобилиарный тракт Hepatobiliary tract	Гиповаскулярные очаги (одиночные, множественные), перибиллиарная хлором Характерны симптомы компрессии Hypovascular nodules (solitary/multiple), peribiliary chloroma Compressive symptoms present	Лимфома, абсцесс (холангит), гранулематозные болезни (туберкулез, саркоидоз) Lymphoma, abscess (cholangitis), granulomatous disease (tuberculosis, sarcoidosis)
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Нодулярное, полипоидное поражение Диффузное утолщение кишки Лимфаденопатия, перитонеальные и оментальные депозиты, асцит Nodular, polypoidal involvement Diffuse intestine thickening Lymphadenopathy, peritoneal and omental deposits, ascites	Лимфома, аденокарцинома Lymphoma, adenocarcinoma

лять анатомические структуры с функциональными изображениями, тем самым демонстрируя уровень метаболизма в опухолевых очагах. При этом следует отметить выполнимость и безопасность метода для всех возрастных групп. В исследовании Stölzel и соавт. получены данные о высокой чувствительности (77%) и специфичности (97%) метода при диагностике МС при ОМЛ, что также способствовало и выявлению дополнительных экстрамедуллярных очагов у 60% пациентов и метаболически активных очагов у пациентов с достижением костномозговой ремиссии заболевания [44].

На сегодняшний день большое значение отводится возможностям использования ПЭТ/КТ в качестве инициальной диагностики ЭМП, для оценки ответа на проводимую терапию, мониторинга рецидива заболевания (как ЭМП, так и поражения КМ), а также выбора оптимального участка для биопсии и планирования объема лучевой терапии (ЛТ) (ПЭТ-guided) [44–46]. К ограничениям метода следует отнести сложности проведения дифференциального диагноза с очаговыми инфекционными поражениями, в частности с инвазивными микозами, которые на определенных стадиях развития могут быть метаболически высокоактивными, случаями использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и выполнения исследования в ранние сроки после предшествующей ХТ/ЛТ, физиологическим накоплением радиофармпрепарата (РФП) (головной мозг, носоглотка, тимус, бурый жир, зоны роста, КМ, миокард, печень, яичники) и при небольших размерах опухолевой массы, препятствующих оценке ее метаболизма [44, 46, 47].

На рисунках 1–14 представлены примеры эффективного использования метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в целях инициальной диагностики и оценки ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с ЭМП при ОМЛ.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Приводим описание клинических случаев пациентов с ЭМП при ОМЛ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Демонстрация «случайных находок» ЭМП при проведении ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ в период инициальной диагностики и стадирования, а также возможностей оценки статуса ремиссии заболевания.

Пациентка, 13 лет, с комбинированным рецидивом ОМЛ, М5-вариант (КМ, ЦНС, мягкие ткани) с $t(9;11)(p21;q23)/MLL3-KMT2A$. На момент госпи-

Рисунок 1

Поражение МЖ, лейкемиды кожи у пациентки с рецидивом М5-ОМЛ

Figure 1

Breast involvement, leukemia cutis in the patient with relapsed AML-M5



Рисунок 2

КТ: гиперплазия железистой ткани МЖ, утолщение кожи МЖ

Figure 2

Computer tomography (CT): hyperplasia of the glandular tissue, thickening of the breast skin

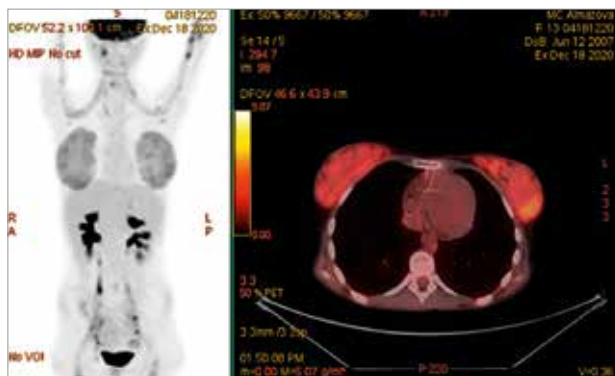


Рисунок 3

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, инициальные данные на момент рецидива заболевания: многоочаговое ЭМП

Figure 3

Positron emission tomography (PET)/CT with ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), initial findings at relapse: multifocal EM involvement



тализации имели место жалобы на увеличение размеров МЖ, сопровождающееся выраженным болевым синдромом и локальной гипертермией, множественные синюшные папулы туловища с увеличением их числа в динамике (рисунки 1), периодические головные боли. По данным КТ диагностирована гиперплазия железистой ткани МЖ с обеих сторон, утолщение кожи МЖ до 3 мм. С помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была диагностирована гиперфиксация РФП в МЖ, мягких тканях спины с обеих сторон по ходу поясничных и крестцовых сплетений, а также седалищных нервов с обеих сторон (SUV_{max} 2,6–5,2), что было расценено как специфическое ЭМП (рисунки 2, 3).

На фоне проводимой комбинированной таргетной терапии и ХТ (азациитидин, венетохлакс, гемтузумаб озогамидин) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров МЖ, разрешения лейкоидов на коже туловища, купирования болевого синдрома (рисунки 4, 5). На основании иммунофенотипирования (ИФТ) КМ и ликвора, а также молекулярно-генетического исследования диагностирована полная клинико-гематологическая, МОБ (минимальная остаточная болезнь)–негативная ремиссия. Оценка ответа со стороны очагов ЭМП выполнена на основании ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ (рисунки 6), по результатам которой гиперметаболизм РФП в МЖ, мягких тканях спины, по ходу крупных нервов не определялся, что расценено как полный ответ и со стороны ЭМП. При сравнении результатов исследования ПЭТ/КТ МЖ с данными КТ (рисунки 5, 6) очевидно, что оценка метаболического ответа представляет принципиальное значение для определения статуса ремиссии заболевания.

Клинический случай №2

Анализ распространенности ЭМП на основании данных ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ с оценкой полноты ремиссии после завершения противоопухолевой терапии.

Мальчик, 11 лет, с ранним комбинированным рецидивом ОМЛ (КМ, орбиты с обеих сторон), М4-вариант с $t(8;21)(q22;q22)$. На момент госпитализации выраженный правосторонний экзофтальм, сопровождающийся болевым синдромом, отек обоих век (рисунки 7).

Инициальная диагностика ЭМП проводилась с использованием МРТ головного мозга, орбит и ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ. Диагностировано двухстороннее поражение орбит с объемным воздействием на глазные яблоки, зрительный нерв, окружающие мышцы, образования верхнечелюстной и лобной пазух с распространением на верхние ячейки решетчатой кости (рисунки 8, 9). После завершения противоопухолевой терапии, включая

Рисунок 4
Регресс поражения МЖ, кожи

Figure 4
Regression of breast and skin involvement



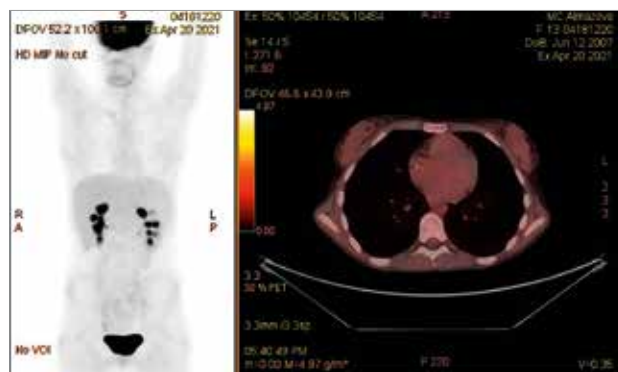
Рисунок 5
КТ: уменьшение размеров гиперплазированной железистой ткани МЖ

Figure 5
CT: reduction of hyperplasia of the glandular tissue of the breast



Рисунок 6
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после завершения ХТ: полный метаболический ответ

Figure 6
 ^{18}F -FDG PET/CT after the end of chemotherapy: complete metabolic response



аллогенную ТГСК, достигнута клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия с полным метаболическим ответом со стороны ЭМП (рисунок 10). Следует отметить, что по данным МРТ и КТ в верхнелатеральных отделах правой орбиты сохранялось патологическое образование размерами 18×8 мм (рисунок 11) без гиперметаболизма глюкозы (рисунок 10).

Клинический случай №3

Анализ инициального распространения ЭМП на основании данных ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ с оценкой ответа на проводимую противоопухолевую терапию.

Рисунок 7

Хлоромы правой и левой орбит, отек век, экзофтальм справа

Figure 7
Bilateral orbital chloroma, eyelid edema, right-sided proptosis



Рисунок 8

МРТ головного мозга, глазниц: объемные образования неправильной формы размерами $38 \times 28 \times 30$ мм (справа) и $29 \times 28 \times 16$ мм (слева) с интенсивным неоднородным накоплением контрастного вещества

Figure 8

Brain and orbital magnetic resonance imaging (MRI): space-occupying lesions of irregular shape $38 \times 28 \times 30$ mm (right) and $29 \times 28 \times 16$ mm (left) with intense inhomogeneous contrast enhancement



Мальчик, 11 лет, с комбинированным рецидивом ОМЛ (КМ, мягкие ткани шеи), М2-вариант с $t(8;21)(q22;q22)$. На момент госпитализации предъявлял жалобы на образование в области боковой поверхности шеи справа с выраженным болевым синдромом, ограничениями при повороте головы (рисунок 12). По данным ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ выявлено метаболически активное образование шеи справа размерами до 74×25 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} 3.13$), множественные лимфоузлы шеи справа с гиперметаболизмом глюкозы (рисунки 13, 14).

После 3 курсов комбинированной противорецидивной ХТ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ диагностирована положительная динамика в виде уменьшения размеров МС правых отделов шеи и заушной области до 12×5 мм (ранее 74×25 мм) со снижением уровня накопления РФП, что свидетельствует о достижении лишь частичного ответа на проводимую противоопухолевую терапию (рисунок 15).

Диагноз МС у пациентов с верифицированным ОМЛ относительно прост и всегда должен быть включен в дифференциальный ряд при выявлении мягкотканых образований различной локализации. Тем не менее, учитывая возможные риски поражений другой этиологии, вопрос о выполнении биопсии в целях подтверждения диагноза остается дискуссионным, и многие авторы акцентируют внимание на целесообразности ее проведения, но с учетом ассоциированных рисков развития осложнений оперативного вмешательства (кровотечение, инфекционные осложнения, риски анестезиологического пособия). Следует подчеркнуть, что в ряде случаев целью выполнения биопсии будет молекулярно-генетиче-



Рисунок 9
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ:
метаболически активные образования орбит, верхнечелюстных пазух

Figure 9
 ^{18}F -FDG PET/CT: metabolically active lesions in both orbits and maxillary sinuses

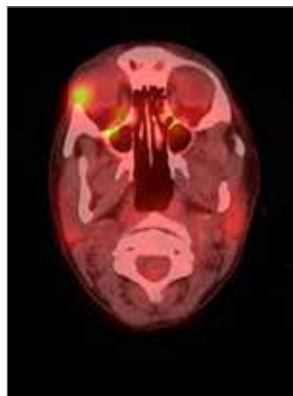


Рисунок 11
КТ после завершения терапии: уменьшение размеров МС в динамике

Figure 11
CT after treatment: reduction in the size of MS over time



Рисунок 13
ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ: МС шеи справа с гиперметаболизмом глюкозы

Figure 13
 ^{18}F -FDG PET/CT (whole body): MS of the neck with increased glucose metabolism



Рисунок 10
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после завершения лечения: полный метаболический ответ

Figure 10
 ^{18}F -FDG PET/CT after treatment: complete metabolic response

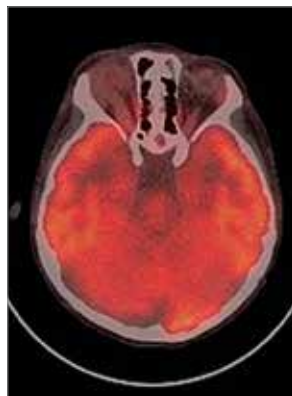


Рисунок 12
МС шеи

Figure 12
MS of the neck



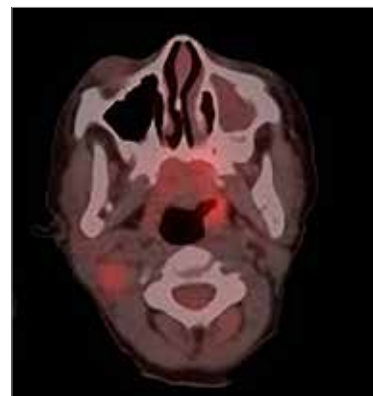
Рисунок 14
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: гиперметаболизм глюкозы в структуре МС шеи ($\text{SUV}_{\text{max}} 3,13$)

Figure 14
 ^{18}F -FDG PET/CT: MS of the neck with increased glucose metabolism ($\text{SUV}_{\text{max}} 3,13$)



Рисунок 15
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после 3 курсов ХТ: уменьшение объема и уровня накопления РФП в МС шеи ($\text{SUV}_{\text{max}} 1,9$)

Figure 15
 ^{18}F -FDG PET/CT after 3 courses of chemotherapy: a reduction in the size of the MS of the neck and in the uptake of ^{18}F -FDG ($\text{SUV}_{\text{max}} 1,9$)



ское исследование образца на предмет выявления мишеней для таргетной терапии или определения прогностически значимых генетических альтераций, в том числе с учетом вероятности расхождения данных в лейкомоидных клетках МС и КМ у одного и того же пациента [2, 30].

Для пациентов с изолированной МС без анамнеза ОМЛ биопсия мягкотканного очага с исследованием аспирата КМ с помощью проточной цитометрии и молекулярно-генетического анализа является строго обязательной [2]. Тем не менее случаи ошибочной диагностики нередки, и, по данным различных авторов, их частота варьирует от 25 до 47% [39, 48, 49]. Наиболее частыми вариантами ошибочных диагнозов являются неходжкинская лимфома, лимфобластный лейкоз, меланома, саркома Юинга, экстрамедуллярный гемопоэз [49].

Хотя в ряде случаев возможно получение достаточного образца ткани для последующего анализа, тонкоигольная биопсия не является адекватным методом диагностики онкогематологических заболеваний и выполняться не должна [2]. Объем необходимых исследований включает в себя морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое. Проточная цитометрия также может выполняться при возможности суспендирования полученного материала и получения клеточной взвеси [2].

ИГХ-исследование является наиболее частым методом диагностики, способствует определению клеточной линии дифференцировки МС, а также дифференциальному диагнозу с другими вариантами поражения [2, 16]. В большинстве случаев материалом для исследования служит парафинизированная, фиксированная в формалине опухолевая ткань. В таблице 6 представлены экспрессируемые ИГХ-маркеры в зависимости от конкретного варианта МС [16].

На сегодняшний день стандартизованных панелей для ИФТ при ОМЛ не существует, тем не менее очевидной является необходимость включения маркеров, ассоциированных с развитием ЭМП, при этом по результатам одного из исследований их частота следующая: CD34 – 43,4%, CD117 – 80,4%,

MPO – 83,6%, CD 99 – 54,3%, CD56 – 13% и CD68/PG-M1 – 51%, CD61 – 2,2%, CD30 – 2,2%, CD4 – 1,1% [23, 50]. Эти данные смогут позволить идентифицировать пациентов группы высокого риска по развитию ЭМП с планированием соответствующего объема диагностики [3, 50].

Таблица 6
ИГХ-диагностика МС

Table 6
Immunophenotypic diagnosis of MS

Вариант МС MS variants	ИГХ-маркеры Immunohistochemical markers
Гранулоцитарный Granulocytic	MPO ⁺ , CD68 ^{+/–} (KP1 ^{+/–} , PGM1, KP1 ^{+/–} , PGM1), лизоцим ⁺ , CD34 ^{+/–} , CD117 MPO ⁺ , CD68 ^{+/–} (KP1 ^{+/–} , PGM1, KP1 ^{+/–} , PGM1), lysozyme ⁺ , CD34 ^{+/–} , CD117
Моноцитарный Monoblastic	MPO [–] , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/–} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), лизоцим ⁺ , CD34 [–] MPO [–] , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/–} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), lysozyme ⁺ , CD34 [–]
Миеломоноцитарный Myelomonoblastic	MPO ^{+/–} , CD68 ⁺ (KP1 ⁺ , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), лизоцим ^{+/–} , CD34 ^{+/–} MPO ^{+/–} , CD68 ⁺ (KP1 ⁺ , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), lysozyme ^{+/–} , CD34 ^{+/–}
Мегакариобластный Megakaryoblastic	Фактор VIII ⁺ , CD31 ⁺ , CD61 ⁺ Factor VIII ⁺ , CD31 ⁺ , CD61 ⁺
Эритробластный Erythroblastic	Гликофорин C ⁺ и/или антигены групп крови Glycophorin C ⁺ , blood group antigens

Отдельные формы экстрамедуллярных поражений

Поражение кожи

Поражение кожи (инфильтрация эпидермиса, дермы, подкожной клетчатки) при ОМЛ встречается с частотой ~3%, при этом, как правило, ассоциировано с М4- и М5-вариантами по FAB-классификации и младшим возрастом пациентов. Зарегистрированы случаи в период фазы акселерации при ХМЛ, МДС, а также варианты поражения кожи, предшествующие поражению КМ (алейкемическая лейкемия кожи), характеризующиеся формированием множественных эритематозных папул и узелков, и, как правило, сопровождающиеся плохим прогнозом и низкой выживаемостью у детей [2, 19, 37]. Нами представлены ЭМП кожи (рисунки 1, 16), подкожной клетчатки (рисунки 17).

Пациентам с изолированным поражением кожи без анамнеза ОМЛ в обязательном порядке должна проводиться биопсия измененных участков в целях верификации диагноза [2]. Следует отметить, что метод ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ также может быть информативным для диагностики специфического поражения кожи [51].

Поражение центральной нервной системы

Частота поражения ЦНС при ОМЛ вариабельна и, согласно литературным данным, может составлять от 1,1 до 29%, при этом его прогностическое значение остается спорным [2, 52, 53]. В качестве факторов риска поражения ЦНС при ОМЛ выделяют

Рисунок 16

Лейкемия кожи у мальчика с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

Figure 16

Leukemia cutis in a boy with juvenile myelomonocytic leukemia



Рисунок 17

Подкожные хлоромы у пациентки с рецидивом М5-ОМЛ

Figure 17

Subcutaneous chloromas in a girl with relapsed AML-M5



Рисунок 18

МРТ головного мозга с контрастным усилением: специфическая инфильтрация левой лобной доли с перифокальным отеком

Figure 18

Brain MRI with contrast enhancement: specific infiltration of the left frontal lobe with perifocal edema

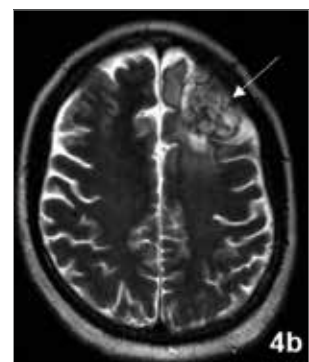


Рисунок 19

МРТ головного мозга: хлоромы правой лобной доли

Figure 19

Brain MRI: chloroma of the right frontal lobe



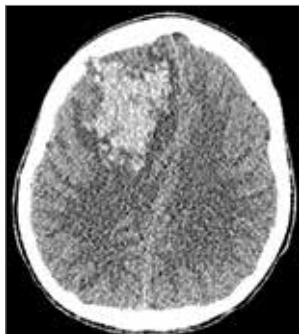
ранний возраст и мужской пол, комплексный кариотип, М5-вариант по FAB-классификации, FLT3-ITD, inv(16), аномалии 11-й хромосомы, реаранжировки гена MLL, экспрессию CD56, CD2, CD7 на лейкеми-

Рисунок 20

КТ головного мозга: обширная внутримозговая гематома с компрессией правого бокового желудочка

Figure 20

Brain CT: extensive intracerebral hemorrhage with compression of the right lateral ventricle

**Рисунок 21**

КТ головного мозга: внутримозговые гематомы с прорывом в желудочки мозга

Figure 21

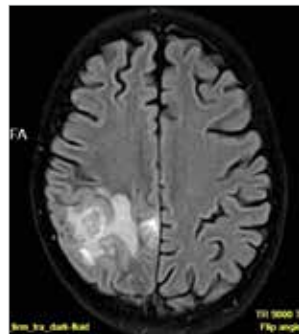
Brain CT: intracerebral and intraventricular hemorrhage

**Рисунок 22**

МРТ головного мозга: мукормикоз с поражением правой теменной доли

Figure 22

Brain MRI: mucormycosis involving the right temporal lobe

**Рисунок 23**

КТ головного мозга: токсоплазмоз ЦНС

Figure 23

Brain CT: CNS toxoplasmosis



ческих клетках, гиперлейкоцитоз $\geq 30-50 \times 10^9/\text{л}$, рецидив ОМЛ и высокий уровень лактатдегидрогеназы, а также наличие 2 локализаций ЭМП или более, что в первую очередь ассоциируют с особенностями фенотипа лейкоэмических клеток [52–55].

ЦНС-позитивность не является фактором стратификации в группу высокого риска, так как не оказывает влияния на ОВ [56]. Ряд авторов подчеркивают, что присутствие небольшого числа бластов в ликворе не влияет на риск рецидива ОМЛ, однако в случае его развития вероятность поражения ЦНС значимо выше, чем при рецидиве ОМЛ без инициального ЦНС-поражения [26].

Патогенез поражения ЦНС при острых лейкозах не до конца изучен и основными вопросами на сегодняшний день остаются механизмы инфильтрации бластными клетками структур ЦНС, пути преодоления физиологических барьеров (гематоэнцефалический, гематоликворный) и выживания опухолевой клетки [57, 58]. Возможным объяснением данного феномена служат распространение лейкоэмических клеток через мостиковые вены при инициальном поражении костей свода черепа, в случаях травматической люмбальной пункции (ЛП) путем прямого попадания опухолевых клеток в цереброспинальную жидкость и далее по ликворопроводящим путям, инвазия паренхимы мозга через гематоэнцефалический барьер, прямое попадание лейкоэмических клеток в ткань мозга во время геморрагических осложнений [57]. Выживание лейкоэмических клеток и формирование очагов хоуминга в ЦНС, вероятно, обусловлены специфическими характеристиками их фенотипа (экспрессия молекул адгезии на поверхности бластов), что подтверждается в большом проценте случаев сочетанными формами ЭМП [33, 52, 59].

Первичным поражением ЦНС считается диагностированное в период первой активной фазы ОМЛ, тогда как к случаям вторичного поражения относится таковое при рефрактерных формах и рецидивах ОМЛ (медиана – 8 мес). Случаи поражения ЦНС с интактным КМ и отсутствием других очагов в течение последующих 30 дней от момента диагностики определяются как изолированное поражение [55].

Клиническая картина может варьировать от бессимптомного течения до проявлений общемозговой (головная боль, тошнота/рвота, сонливость, снижение остроты зрения, психические нарушения, судороги) и очаговой (парестезии, парезы/параличи, асимметрия рефлексов) неврологической симптоматики [16, 20, 52, 55, 57]. Ключевыми категориями в дифференциальном ряду будут являться специфические поражения ЦНС (инфильтрация паренхимы головного/спинного мозга, оболочек, орбит) при основном заболевании или обусловленные развитием вторичных или сопутствующих опухолей. Кроме того, причинами могут быть цереброваскулярные осложнения в дебюте заболевания или на фоне специфической терапии (кровоизлияния, церебральные инфаркты, венозные тромбозы), токсичность противоопухолевого лечения (ЛТ, ХТ, ВДХТ с аллогенной ТГСК) и осложнения вследствие иммуносупрессии (инфекционные). К наиболее частым нежелательным эффектам ХТ относят токсическое поражение белого вещества головного мозга, синдром задней возвратной лейкоэнцефалопатии, пояснично-крестцовую радикулопатию и др. [52, 60].

Основными методами диагностики являются МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением в целях верификации очагового или лептоменингеального распространения [52, 60, 61]. Обязательным

является проведение цитологического исследования ликвора с определением плеоцитоза, исследования морфологических свойств клеток, а также биохимического исследования с определением концентрации белка и глюкозы, хотя значимость последних исследований является практически нулевой [61]. На сегодняшний день стандартом диагностики помимо вышеперечисленных методов становится ИФТ в целях определения принадлежности опухолевой популяции [52]. При этом, согласно действующим рекомендациям, выполнение ЛП рекомендовано инициально и в последующем периоде лечения перед каждым блоком ХТ. Исключениями являются инициальный гиперлейкоцитоз ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) и коагулопатия, что обусловлено рисками травматической ЛП. В указанных случаях ЛП следует выполнить после завершения ХТ в фазе индукции и при купировании признаков коагулопатии [61]. В то же время Støve и соавт. в своем исследовании продемонстрировали отсутствие влияния на исходы заболевания в случаях травматической ЛП, что имеет принципиальное отличие от таковой в случаях острого лимфобластного лейкоза [12].

На рисунках 18–23 приведены примеры визуализации поражений ЦНС при ОМЛ различного генеза.

ЦНС-лейкемия определяется как присутствие любого количества бластов в цитологическом препарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью, и/или инфильтрация структур ЦНС по данным нейровизуализации (туморозное поражение ЦНС). При этом интракраниальные и интраспинальные эпидуральные хлоромы при отсутствии лейкемических клеток в ликворе не классифицируются как нейролейкоз [52, 53, 55, 61]. Общепринятой является трехступенчатая градация статуса ЦНС-поражения:

- ЦНС 0 – отсутствие бластных клеток независимо от цитоза (отсутствие поражения ЦНС);

- ЦНС I – наличие бластов при любом цитозе или при травматической ЛП при их присутствии в периферической крови;

- ЦНС II – туморозное поражение ЦНС, поражение черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластов в ликворе [61].

Однако в исследовании Ganzel и соавт. продемонстрировано неоднозначное отношение к необходимости выполнения диагностических ЛП в дебюте заболевания по причине низкой частоты вовлечения ЦНС в случаях впервые диагностированного ОМЛ с медианой 1,11% (0,53–4,15%) на основании данных 11 клинических исследований (ECOG-ACRIN). Диагностическая ЛП способствует увеличению частоты случаев ЦНС-положительных ОМЛ (с преимуществами метода ИФТ), при этом с учетом отсутствия влияния на показатели частоты достижения полного ответа на терапию и выживаемость обсуждается ее целесообразность [52].

Для диагностики/наблюдения гидроцефалии, ишемических/геморрагических осложнений, поражения костей черепа рекомендована КТ. Дополнительными опциями диагностики при невозможности верификации процесса являются биопсия визуализируемых образований, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ/метионином, микробиологическая и ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностика ликвора [60].

Лечение

Лечебные подходы при ОМЛ с ЭМП определяются в первую очередь фазой заболевания – дебют или рецидив [2]. Пятилетняя ОВ пациентов с ЭМП при ОМЛ остается неудовлетворительной (21%) [3, 62]. В таблице 7 представлены основные возможности системной противоопухолевой терапии [2].

Следует отметить, что одним из ключевых вопросов лечения ОМЛ является оценка эффективности ХТ в фиксированные конкретным протоколом сроки в целях установления показаний к интенсификации.

Таблица 7
Возможные опции системной противоопухолевой терапии у пациентов с ОМЛ с ЭМП

Table 7
Therapeutic strategies for AML with EM involvement

ХТ CT	Таргетная терапия Target therapy	ВДХТ с опцией ТГСК (аллогенная, аутологичная) High-dose CT (HDCT) with HSCT (allogeneic, autologous)
Интенсивная ХТ: антрациклины, цитарабин-, флударабин-содержащие режимы Intensive CT: anthracyclines, cytarabine-, fludarabine-containing regimens Неинтенсивные режимы ХТ: - гипометилирующие препараты (азациитидин, децитабин); - BCL-2-ингибиторы (венетоклакс) Non-intensive CT: - hypomethylating agents (azacitidine, decitabine); - BCL-2 inhibitors (venetoclax) Локальная ХТ (цитарабин), профилактика и лечение ЦНС-поражений Regional CT (cytarabine), prophylaxis and treatment of CNS involvement	FLT3-ингибиторы: мидостаурин, гилтеритиниб, сорафениб FLT3-inhibitors: midostaurin, gilteritinib, sorafenib IDH1/IDH2: энасидениб, ивосидениб IDH1/IDH2: enasidenib, ivosidenib Анти-CD33: гемтузумаб озогаминин Anti-CD33: gemtuzumab ozogamicin PI3K-/Akt-/mTOR- ингибиторы PI3K-/Akt-/mTOR- inhibitors	Факторы, определяющие принятие решения: - возраст; - сопутствующая патология; - статус заболевания; - степень распространения ЭМП; - молекулярно-генетические аномалии Decision-making factors: - age; - concomitant diagnosis; - disease status; - extent of EM involvement; - molecular genetic abnormalities

Note. HSCT – hematopoietic stem cells transplantation.

фикации терапии. Современное понимание термина «полная ремиссия ОМЛ» включает не только отсутствие клинических симптомов заболевания, нормализацию показателей гемограммы – менее 5% бластов в нормоклеточном КМ, но и негативизацию МОБ (< 0,1%). При наличии инициального ЭМП определение ответа должно проводиться с использованием наиболее информативных для конкретной локализации методов визуализации (МРТ, КТ), а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в целях выявления метаболически активных очагов [2, 44–46, 61].

На сегодняшний день ввиду отсутствия консенсуса в отношении влияния ЭМП на прогноз ОМЛ у детей в рекомендациях российского мультицентрового протокола ОМЛ-MRD самостоятельного стратифицирующего значения ЭМП не отведено [61].

У пациентов с изолированными формами МС необходимость использования системной ХТ в настоящее время очевидна, и, согласно литературным данным, в случаях отсроченного или неадекватного ее объема будет иметь место прогрессия заболевания практически универсально с поражением КМ, медиана 5–12 мес [2, 63]. Более того, определение молекулярно-генетических аномалий, специфичных для ОМЛ в КМ пациентов с изолированной МС, подтверждает более раннее вовлечение КМ (до стадии развернутых клинических проявлений) [64]. Рекомендованными режимами ХТ являются используемые в лечении ОМЛ, при этом в случаях такой тактики изолированная МС ассоциирована с лучшими показателями бессобытийной выживаемости и ОВ [2, 14, 65].

Неоднозначными остаются вопросы необходимости применения ВДХТ с ТГСК у пациентов с ЭМП [14, 65]. В таблице 8 отражены результаты исследований, посвященных эффективности аллогенной ТГСК у пациентов с ЭМП при ОМЛ, большая часть авторов демонстрируют ее преимущества перед стандартной интенсивной ХТ [1, 2, 19, 24, 50, 55, 66–71]. Следует отметить, что статус ремиссии на момент аллогенной ТГСК имеет высокую прогностическую значимость [66]. Несмотря на обнадеживающие результаты ТГСК у пациентов с ЭМП, необходимо учитывать возраст пациента и цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии [2].

ЦНС-направленная терапия показана всем пациентам детского возраста, включая не имеющих определяемого ЦНС-поражения, в объеме профилактики, что обусловлено ограниченной эффективностью системной терапии в отношении эрадикации оккультной нейрорлейкемии ввиду наличия гематоэнцефалического барьера [53–55, 61]. Принятым стандартом является интратекальная ХТ (монорежимы – цитарабин/метотрексат; триплет – цитарабин, метотрексат, глюкокортикоиды) в сочетании/без ЛТ [53, 54, 61]. Использование сочетанной системной и интратекальной ХТ, по мнению некоторых исследователей, может иметь сопоставимые по эффективности результаты [56, 72]. Оптимальное число интратекальных введений и наиболее эффективный режим на сегодняшний день не определены, количество варьирует от 4 до 12 [53]. В исследовании Pui и соавт. было продемонстрировано увеличение частоты

Таблица 8

Литературные данные по использованию аллогенной ТГСК у пациентов с ОМЛ с ЭМП

Table 8

Literature review on allogeneic HSCT in patients with AML with EM involvement

Авторы Authors	Медиана возраста, годы Median age, years	Основные выводы Principle conclusions
S. Pileri и соавт., 2007 [50] S. Pileri, et al., 2007 [50]	55,8 (16–87)	↑ ОВ 48 мес (76% против 0%) ↑ OS, 48 months (76% vs 0%)
P. Chevallier и соавт., 2008 [66] P. Chevallier, et al., 2008 [66]	29 (2,2–53)	↑ 5-летней ОВ (47% против 36%) ↑ 5-year OS (47% vs 36%)
P. Shimizu и соавт., 2012 [67] P. Shimizu, et al., 2012 [67]	44 (15–73)	Полная ремиссия на момент ТГСК – значимый фактор прогноза Complete remission at HSCT is an important prognostic factor
S. Goyal и соавт., 2015 [68] S. Goyal, et al., 2015 [68]	46 (18–70)	Наличие ЭМП не влияет на показатели БРВ, ОВ EM involvement has no impact on RFS, OS
C. Bourlon и соавт., 2017 [69] C. Bourlon, et al., 2017 [69]	51 (18–71)	ЭМП не влияет на исходы аллогенной ТГСК в первой ремиссии, авторы поддерживают опцию ТГСК EM involvement does not influence outcomes in patients who underwent allogeneic HSCT in first remission, authors support allogeneic HSCT
M. Shan и соавт., 2021 [24] M. Shan, et al., 2021 [24]	36 (11–73)	↑ ОВ (65% против 28%) ↑ БРВ (59% против 26%) ↑ OS (65% vs 28%) ↑ RFS (59% vs 26%)
L. Fianchi и соавт., 2021 [1] L. Fianchi, et al., 2021 [1]	62 (26–81)	↑ ОВ (16,7 мес против 8,2 мес; $p = 0,02$) ↑ OS (16.7 months vs 8.2 months; $p = 0,02$)
K. Halahleh и соавт., 2021 [70] K. Halahleh, et al., 2021 [70]	33,5 (1–63)	↑ 2-летней ОВ (55% против 17%; $p = 0,025$) ↑ 2-years OS (55% vs 17%; $p = 0,025$)
A. Игнатова и соавт., 2021 [9] A. Ignatova, et al., 2021 [9]	6,6 (10 дней – 18 лет) 6.6 (10 days – 18 years old)	Аллогенная ТГСК не влияет на БРВ, ОВ при ОМЛ с ЭМП Allogeneic HSCT has no influence on RFS, OS in AML with EM involvement
H. Zhao и соавт., 2022 [19] H. Zhao, et al., 2022 [19]	44 (1–81)	Аллогенная ТГСК – независимый фактор благоприятного прогноза, ↑ ОВ Allogeneic HSCT is an independent factor of favorable prognosis, ↑ OS
E. Patkowska и соавт., 2019 [55] E. Patkowska, et al., 2019 [55]	44 (31–55)	↑ ОВ в случаях поражения ЦНС ↑ OS in cases of CNS involvement

ЦНС-рецидивов при замене интратекального триплета на монотерапию цитарабином [73]. Причиной может быть цитотоксический эффект метотрексата в отношении ОМЛ при более длительной экспозиции, которая и достигается при интратекальном введении вследствие медленного клиренса метотрексата из спинномозговой жидкости.

Возможности локальной терапии ЭМП при ОМЛ ограничены и включают хирургическое удаление единичных солидных очагов при наличии жизнеугрожающих симптомов (например, спинальная компрессия) и/или невозможности инициации системной ХТ и ЛТ [2]. Эффективность ЛТ в лечении ЭМП при ОМЛ остается дискуссионной, и в настоящее время она применяется в целях краниального облучения при поражении ЦНС у пациентов старше 3 лет, в случаях неадекватного ответа на ХТ изначально или при рецидиве до/после аллогенной ТГСК. При использовании тотального облучения тела в режимах кондиционирования дополнительное облучение ЦНС не проводится [2]. Использование низких доз облучения (1,5–2,0 Гр, 3–5 фракций) в неотложных ситуациях (например, в случаях сдавления дыхательных путей, органов зрения и т. д.) также может быть эффективным для купирования жизнеугрожающих симптомов [11].

По данным Bakst и соавт., низкодозные режимы ЛТ в сравнении с дозами, используемыми при солидных опухолях (24 Гр), позволяют достигать хорошего контроля над заболеванием с минимальной токсичностью, однако на сегодняшний день отсутствует понимание преимуществ сочетанного использования ХТ и ЛТ в сравнении с ХТ [2]. Тем не менее недостижение полного ответа со стороны ЭМП после стандартной ХТ представляет высокий риск раннего рецидива заболевания [2, 59]. ЛТ может быть эффективной в отношении поражения кожи при достижении

ремиссии в КМ с использованием метода тотального бета-облучения кожи (электронный пучок), хотя этот метод практически недоступен [2, 74]. Не следует забывать о возможности использования ЛТ в качестве паллиативного метода в случаях прогрессирующего ЭМП с наличием симптомов, негативно влияющих на качество жизни пациентов (болевой синдром, кожный зуд, нарушение питания и др.) [75].

Краниальное облучение является эффективным для профилактики и лечения поражения ЦНС, но сопряжено с отдаленной токсичностью и рисками вторичных опухолей, что может являться препятствием к его использованию, особенно у детей младшего возраста и в случаях применения режимов ХТ, включающих высокие дозы цитарабина [53]. В единственном проспективном исследовании AML-BFM были продемонстрированы преимущества использования краниального облучения в виде снижения риска ЦНС- и/или КМ-рецидивов у пациентов, получивших ЛТ [76]. Однако в других исследованиях преимуществ облучения ЦНС в отношении исходов заболевания продемонстрировано не было [53]. В случаях применения аллогенной ТГСК ЛТ должна обсуждаться в посттрансплантационном периоде в целях уменьшения рисков ЦНС-рецидивов [77].

Прогностически значимыми факторами у пациентов с ЭМП при ОМЛ являются ряд цитогенетических и молекулярно-генетических аберраций, тип ОМЛ в ассоциации с локализацией ЭМП, сроки и глубина ответа на проводимую противоопухолевую терапию (таблица 9). Тем не менее следует отметить большую вариабельность прогностических факторов, по данным литературы, что может быть обусловлено неоднородностью исследуемых когорт [2, 9, 35].

Частота рецидивов после аллогенной ТГСК варьирует от 36,3 до 50% с медианой 8 (6–12) мес [19, 67]. Потенциально методами повышения эффек-

Таблица 9
Факторы прогноза для ЭМП при ОМЛ, по данным литературы

Table 9
Prognostic factors for EM involvement in AML, according to the literature

Благоприятные Favorable	Неблагоприятные Unfavorable
Изолированная МС (при применении системной ХТ) Isolated MS (in case of systemic CT)	ЭМП-рецидив EM relapse
Поражение орбиты, M2, t(8;21) Orbital involvement, M2, t(8;21)	Поражение кожи – агрессивное течение Leukemia cutis – aggressive disease
Поражения ЦНС и inv(16) CNS involvement and inv(16)	Поражение ЦНС в дебюте – ↑ риск изолированного ЦНС-рецидива CNS involvement at the onset of AML – ↑ risk of isolated CNS relapse
Мутации NPM1, t(8;21), inv(16) NPM1 mutations, t(8;21), inv(16)	FLT3, t(10;11), аномалии хромосомы 8 FLT3, t(10;11), chromosome 8 abnormalities
Полная ремиссия после индукции Complete remission after induction CT	ЭМП – ↑ риск индукционной летальности EM involvement – ↑ risk of induction mortality
Интенсификация терапии (аллогенная ТГСК) в полной ремиссии Treatment intensification (allogeneic HSCT) in complete remission	Синхронный рецидив (КМ + ЭМП) после аллогенной ТГСК Synchronous relapse (bone marrow + EM) after allogeneic HSCT
	Вторичная МС у пациентов с МДС/МПЗ/ХМЛ Secondary MS in patients with MDS/MPD/CML

Примечание. МПЗ – миелопролиферативное заболевание.

Notes. MDS – myelodysplastic syndrome; MPD – myeloproliferative disorders; CML – chronic myeloid leukemia.

Таблица 10

Возможности противоопухолевой терапии у пациентов с рецидивом ЭМП при ОМЛ

Table 10

Therapeutic strategies for relapsed AML with EM involvement

Методы терапии после стандартных режимов ХТ Therapeutic methods after conventional regimens of CT	Методы терапии после аллогенной ТГСК Therapeutic methods after allogeneic HSCT
Интенсивная терапия с ВДХТ и аллогенной ТГСК Таргетная терапия ЛТ Intensive therapy with HDCT and allogeneic HSCT Target therapy Radiotherapy	Донорские лимфоциты DNMT1-ингибиторы (азациитин, децитабин) Повторная аллогенная ТГСК ЛТ Donor lymphocyte infusion DNMT1-inhibitors (azacitidine, decitabine) Second allogeneic HSCT Radiotherapy

тивности аллогенной ТГСК являются использование гиперинтенсивного кондиционирования, редукция посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии, инфузия донорских лимфоцитов, а также включение гипометилирующих агентов, таргетной терапии и клеточной иммунотерапии после ТГСК [19, 67]. В настоящее время единые рекомендации отсутствуют и основными факторами, влияющими на выбор тактики лечения, являются соматический статус пациента, сроки развития заболевания, локализация ЭМП, использование ВДХТ с ТГСК в анамнезе, химеризм и наличие реакции «трансплантат против хозяина» в случаях применения аллогенной ТГСК [2, 78]. Несмотря на многообразие потенциально эффективных возможностей противоопухолевого лечения, прогноз для пациентов с рецидивом заболевания остается крайне неблагоприятным, что подчеркивает необходимость максимально эффективной терапии в первой активной фазе.

На сегодняшний день большое внимание отводится гипометилирующим препаратам, механизм действия которых отличается от традиционных противоопухолевых агентов, в частности благодаря наличию иммуномодулирующего эффекта в виде усиления иммуногенности лейкоэмических клеток и регуляции функции иммунных клеток – NK и CD8⁺, что приводит к усилению цитотоксического действия [19, 79]. Использование низких доз децитабина (10 мг/сут в течение 3 дней каждые 4 нед, 8 циклов) в посттрансплантационном периоде может быть эффективным в отношении профилактики рецидива заболевания [19]. Помимо децитабина и его аналогов обсуждаются перспективы использования венетоклакса [80], гилтеритиниба (при наличии *FLT3-ITD*) [81], анти-CD33-моноклональных антител [82] у пациентов с рефрактерным течением МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, прогноз при ОМЛ с ЭМП неопределенный и зависит от большого количества факторов как со стороны основного заболевания пациента, так и со стороны применяемых методов терапии. Используемые в настоящее время

методы диагностики несовершенны, что определяет высокую частоту гиподиагностики ЭМП. Применение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, высокоспецифичного и чувствительного метода, в сочетании с другими визуализирующими исследованиями является перспективным в отношении стадирования и оценки ответа на противоопухолевую терапию при ОМЛ с ЭМП.

Наличие ЭМП само по себе не является основанием для отнесения пациентов с ОМЛ к группе высокого риска. Тем не менее, учитывая неудовлетворительные показатели выживаемости и высокий риск развития рецидивов, сегодняшняя концепция терапии является несовершенной. Использование в инициальном диагностическом комплексе анализа экспрессии хемокинов и молекул адгезии, обуславливающих формирование очагов ЭМП, сделает возможным прогнозирование ЭМП и применение таргетной терапии. Представляется целесообразной взвешенная интенсификация лечения ОМЛ с ЭМП в первой линии с учетом потенциальной токсичности ввиду крайне неблагоприятного прогноза и рефрактерности течения рецидивов заболевания. Актуальным вопросом остается необходимость применения аллогенной ТГСК и посттрансплантационной ХТ в комбинации с таргетными и гипометилирующими препаратами, ЛТ.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность коллективу отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за большой вклад в лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом, в наибольшей степени врачам-гематологам С.И. Лапаевой и А.С. Егорову.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Fianchi L., Quattrone M., Criscuolo M., Bellesi S., Dragonetti G., Maraglini A.M.E., et al. Extramedullary Involvement in Acute Myeloid Leukemia. A single Center Ten Years' Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021; 13 (1): e2021030. DOI: 10.4084/MJHID.2021.030
2. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 6 (118): 3785–93. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229
3. Mohammadiasl J., Khosravi A., Shahjahani M., Azizidoost S., Saki N. Molecular and cellular aspects of extramedullary manifestations of acute myeloid leukemia. *J Cancer Metastasis Treat* 2016; 2: 44–50. DOI: 10.4103/2394-4722.167230
4. Khoury J.D., Solary E., Abela O., Akkari Y., Rita A., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
5. Burns A. Observations of surgical anatomy in head and neck. London: Royce; 1811. P. 364.
6. King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 1853; 17: 97.
7. Dock G., Warthin A. A new case of chloroma with leukemia. *Trans Assoc Am Phys* 1904; 19: 64–115.
8. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1967.
9. Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Садовская М.Н. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. *Онкогематология* 2021; 16 (1): 10–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22
10. Kobayashi R., Tawa A., Hanada R., Horibe K., Tsuchida M., Tsukimoto I.; Japanese childhood AML cooperative study group. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 393–8. DOI: 10.1002/pbc.20824
11. Dusenbery K.E., Howells W.B., Arthur D.C., Alonzo T., Lee J.W., Kobrinsky N., et al. Extramedullary Leukemia in Children with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (10): 760–8. DOI: 10.1097/00043426-200310000-00004
12. Støve H.K., Standahl J.D., Abrahamsson J., Asdahl P.H., Forestier E., Ha S.Y., et al. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: A population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12): e26520. DOI: 10.1002/pbc.26520
13. Chang M., Raimondi S.C., Ravindranath Y., Carroll A.J., Camitta B., Gresik M.V., et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): Univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000; 14 (7): 1201–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401832
14. Reinhardt D., Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children—update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (3): 565–74. DOI: 10.1080/10428190290012056
15. Vormoor J., Ritter J., Creutzig U., Boos J., Heyen P., Ludwig W.D., et al. Acute myelogenous leukaemia in children under 2 years – experiences of the West German AML studies BFM-78, -83 and -87. AML-BFM Study Group. *Br J Cancer* 1992; 66: S63–7.
16. Audouin J., Comperat E., Le Tourneau A., Camilleri-Broët S., Adida C., Molina T., Diebold J. Myeloid Sarcoma: Clinical and Morphologic Criteria useful for diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2003; 11 (4): 271–82. DOI: 10.1177/106689690301100404
17. Meyer H.J., Beimler M., Borte G., Pönisch W., Surov A. Radiological and clinical patterns of myeloid sarcoma. *Radiol Oncol* 2019; 53 (2): 213–8. DOI: 10.1259/bjr.20160710
18. Bekassy A.N., Hermans J., Gorin N.C., Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey: Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (5): 801–8.
19. Zhao H., Dong Z., Wan D., Cao W., Xing H., Liu Z., et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 6752. DOI: 10.1038/s41598-022-10831-7
20. Singh A., Kumar P., Chandrashekhara S.H., Kumar A. Unravelling chloroma: review of imaging findings. *BJR* 2017; 90: 2–18. DOI: 10.1259/bjr.20160710
21. Werstein B., Dunlap J., Cascio M.J., Ohgami R.S., Fan G., Press R., Raess P.W. Molecular discordance between myeloid sarcomas and concurrent bone marrow occurs in actionable genes and is associated with worse overall survival. *J Mol Diagn* 2020; 22 (3): 338–45. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.11.004
22. Greenland N.Y., Van Ziffle J.A., Liu Y.C., Qi Z., Prakash S., Wang L. Genomic analysis in myeloid sarcoma and comparison with paired acute myeloid leukemia. *Hum Pathol* 2021; 108: 76–83. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.005
23. Engel N.W., Reinert J., Borchert N.M., Panagiota V., Gabdoulline R., Thol F., et al. Newly diagnosed isolated myeloid sarcoma: a single-institute study of extramedullary tumor and bone marrow. *Ann Hematol* 2021; 100: 499–503. DOI: 10.1007/s00277-20-04313-x
24. Shan M., Lu Y., Yang M., Wang P., Lu S., Zhang L., et al. Characteristics and transplant outcome of myeloid sarcoma: a single-institute study. *Int J Hematol* 2021; 113: 682–92. DOI: 10.1007/s12185-021-03081-2
25. Alakel N., Stölzel F., Mohr B., Kramer M., Oelschlägel U., Rölling C., et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 97–102. DOI: 10.2147/CMAR.S125259
26. Johnston D., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Lange B.J., Woods W.G. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 414–20. DOI: 10.1002/pbc.22511
27. Hu G., Lu A., Wu J., Jia Y., Zuo Y., Ding M., Zhang L. Characteristics and prognosis of pediatric myeloid sarcoma in the cytogenetic context of t(8;21). *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38 (1): 14–24. DOI: 10.1080/08880018.2020.1803462
28. Zhang X.H., Zhang R., Li Y. Granulocytic sarcoma of abdomen in

- acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk Res* 2010; 34: 958–61. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.01.009
29. Falini B., Martelli M.P., Bolli N., Sportoletti P., Liso A., Tiacci E., Haferlach T. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood* 2011; 117: 1109–20. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299990
 30. Ansari-Lari M.A., Yang C.F., Tina-wi-Aljundi R., Cooper L., Long P., Allan R.H., et al. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br J Haematol* 2004; 126: 785–91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x
 31. Martinez-Climent J.A., Espinosa R. 3rd, Thirman M.J., Le Beau M.M., Rowley J.D. Abnormalities of chromosome band 11q23 and the MLL gene in pediatric myelomonocytic and monoblastic leukemias. Identification of the t(9;11) as an indicator of long survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (4): 277–83.
 32. Faaij C.M., Willemzen A.J., Révész T., Balzarolo M., Tensen C.P., Hoogeboom M., et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (2): 344–8. DOI: 10.1002/pbc.22500
 33. Chang H., Brandwein J., Yi Q.L., Chun K., Patterson B., Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004; 28 (10): 1007–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.006
 34. Liesveld J.L. Expression and function of adhesion receptors in acute myelogenous leukemia: parallels with normal erythroid and myeloid progenitors. *Acra Haematol* 1997; 97: 53–62. DOI: 10.1159/000203659
 35. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Lange B.J., Woods W.G. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (4): 519–24. DOI: 10.1002/pbc.23201
 36. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C., Lawrence D., Baer M.R., Davey F., et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21) (q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 466–75. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.466
 37. Bakst R., Powers A., Yahalom J. Diagnostic and therapeutic considerations for extramedullary leukemia. *Curr Oncol Rep* 2020; 22 (7): 75. DOI: 10.1007/s11912-020-00919-6
 38. Movassaghian M., Brunner A.M., Blonquist T.M., Sadrzadeh H., Bhatia A., Perry A.M., et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (6): 1698–703. DOI: 10.3109/10428194.2014.963080
 39. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S., Keating M.J., O'Brien S., Brandt M., et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113 (6): 1370–8. DOI: 10.1002/cncr.23691
 40. Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 263–7. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027
 41. Neiman R.S., Barcos M., Berard C., Bonner H., Mann R., Rydell R.E., Bennett J.M. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981; 48 (6): 1426–37. DOI: 10.1002/1097-0142(19810915)48:6<1426::aid-cn-cr2820480626>3.0.co;2-g
 42. Chaudhry A.A., Gul M., Chaudhry A.A., Dunkin J. Qualitative assessment of diffusion weighted imaging and susceptibility weighted imaging of myeloid sarcoma involving the brain. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 61–6. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000337
 43. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 59492–9. DOI: 10.18632/oncotarget.17752
 44. Stölzel F., Röllig C., Radke J., Mohr B., Platzbecker U., Bornhäuser M., et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1552–6. DOI: 10.3324/haematol.2011.045047
 45. Li H., Xu C., Xin B., Zheng C., Zhao Y., Hao K., et al. ¹⁸F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia. *Theranostics* 2019; 9 (16): 4730–9. DOI: 10.7150/thno.33841
 46. Zhao Z.Z., Hu Y., Li J., Zhou Y., Zhang B., Deng S. Application of PET in Diagnosis and Prognosis of Leukemia. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820956993. DOI: 10.1177/1533033820956993
 47. Elizondo L., Gomez C., Criaes J. Oncological PET-CT in children. Pearls and pitfalls. *ECR* 2018/C-2155. 2018.
 48. Breccia M., Mandelli F., Petti M.C., D'Andrea M., Pescarmona E., Pileri S.A., et al. Clinico-pathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution. *Leuk Res* 2004; 28 (11): 1165–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.022
 49. Ngu I.W., Sinclair E.C., Greenaway S., Greenberg M.L. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2001; 24 (1): 53–7. DOI: 10.1002/1097-0339(200101)24:1<53::aid-dc1009>3.0.co;2-d
 50. Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C., Campidelli C., Bacci F., Piccioli M., et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2006; 21: 340–50. DOI: 10.1038/sj.leu.24044.91
 51. Zheng J., Xue Q., Lin K., Miao W. Widespread Skin Infiltration of Leukemia Cutis on ¹⁸F-FDG PET CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (11): e489–90. DOI: 10.1097/RLU.00000000000003131
 52. Ganzel C., Lee J.W., Fernandez H.F., Paietta E.M., Luger S.M., Lazarus H.M., et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Adv* 2021; 5 (22): 4560–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004999
 53. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120 (16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608
 54. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., von Neuhoff C., et al. CNS irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: equal results by 12 or 18 Gy in studies AMLBFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (6): 986–92. DOI: 10.1002/pbc.22955

55. Patkowska E., Szczepaniak A., Baranska M., Kazmierczak M., Paluszewska M., Jedrzejczak W.W., et al. Primary and secondary central nervous system involvement in acute myeloid leukemia. *J Leuk* 2019; 7 (257): 1–12. DOI: 10.24105/2329-6917.7.257
56. Pession A. The open issue of central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 399–400. DOI: 10.1002/pbc.22590
57. Assaad M., Kumar V., Carmack A., Karki A., Golden D. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement following routine surgical procedures: A bridge between surgical, medical and neurological critical care. *Cureus* 2022; 14 (1): e21245. DOI: 10.7759/cureus.21245
58. Lenk L., Alsadeq A., Schewe D.M. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 173–87. DOI: 10.1007/s10555-020-09848-z
59. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J., Dawson N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13 (7): 1800–16. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800
60. Vazquez E., Lucaya J., Castellote A., Piqueras J., Sainz P., Olive T., et al. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis. *Radiographics* 2002; 22 (6): 1411–28. DOI: 10.1148/rg.226025029
61. Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В., Цаур Г.А., Дубровина М.Э., Попов А.М. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей. Учебное пособие. М.; 2022.
62. Lan T.Y., Lin D.T., Tien H.F., Yang R.S., Chen C.Y., Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol* 2009; 122 (4): 238–46. DOI: 10.1159/000253592
63. Yamauchi K., Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002; 94 (6): 1739–46. DOI: 10.1002/cncr.10399
64. Hayashi T., Kimura M., Satoh S., Tajima K., Yahagi A., Akiba J., et al. Early detection of AML1/MTG8 fusion mRNA by RT-PCR in the bone marrow cells from a patient with isolated granulocytic sarcoma. *Leukemia* 1998; 12 (9): 1501–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2401118
65. Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., Burnett A.K., et al.; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358
66. Chevallier P., Mohty M., Lioure B., Michel G., Contentin N., Deconinck E., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4940–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6315
67. Shimizu H., Saitoh T., Tanaka M., Mori T., Sakura T., Kawai N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma. *Leukemia* 2012; 26: 2469–73. DOI: 10.1038/leu.2012.156
68. Goyal S.D., Zhang M.J., Wang H.L., Akpek G., Copelan E.A., Freytes C., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for AML: no impact of pre-transplant extramedullary disease on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1057–62. DOI: 10.1038/bmt.2015.82
69. Bourlon C., Lipton J.H., Deotare U., Gupta V., Kim D.D., Kuruvilla J., et al. Extramedullary disease at diagnosis of AML does not influence outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant in CR1. *Eur J Haematol* 2017; 99 (3): 234–9. DOI: 10.1111/ejh.12909
70. Halahleh K., Alhaleseh Y., Al-Rimawi D., Da'na W., Alrabi K., Kamal N., et al. Extramedullary acute myeloid leukemia (eAML): Retrospective single center cohort study on clinico-pathological, molecular analysis and survival outcomes. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 72: 102894. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102894
71. Bakst R., Wolden S.L., Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 1816–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.057
72. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X., Srivastava D.K., Pui C.H., Ribeiro R.C., Razzouk B.I. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003; 17 (11): 2090–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403131
73. Pui C.H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 257–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70070-6
74. Pepek J.M., Paulino A.C., Briones M.A., Marcus R.B. Jr, Esiashvili N. Role of total skin electron beam therapy for leukemia cutis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (5): 1054–5. DOI: 10.1002/pbc.21390
75. Bakst R., Yahalom J. Radiation therapy for leukemia cutis. *Practical Radiat Oncol* 2011; 1 (3): 182–7. DOI: 10.1016/j.prro.2011.02.010
76. Creutzig U., Ritter J., Zimmermann M., Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993; 11 (2): 279–86. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.2.279
77. Mayadev J.S., Douglas J.G., Storer B.E., Appelbaum F.R., Storb R. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (1): 193–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.062
78. Shallis R.M., Gale R.P., Lazarus H.M., Roberts K.B., Xu M.L., Seropian S.E., et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev* 2021; 47: 100773. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100773
79. Nahas M.R., Stroopinsky D., Rosenblatt J., Cole L., Pyzer A.R., Anastasiadou E., et al. Hypomethylating agent alters the immune microenvironment in acute myeloid leukaemia (AML) and enhances the immunogenicity of a dendritic cell/AML vaccine. *Br J Haematol* 2019; 185 (4): 679–90. DOI: 10.1111/bjh.15818
80. Kanate A.S., Vos J., Chargualaf M.J. Venetoclax for refractory myeloid sarcoma. *J Oncol Pract* 2019; 15: 413–5. DOI: 10.1200/JOP.18.00753
81. Kida M., Kuroda Y., Kido M., Chishaki R., Kuraoka K., Ito T. Successful treatment with gilteritinib for isolated extramedullary relapse of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2020; 112 (2): 243–8. DOI: 10.1007/s12185-020-02855-4
82. McNeil M.J., Parisi M.T., Hijjiya N., Meshinchi S., Cooper T., Tarlock K. Clinical and Radiographic Response of Extramedullary Leukemia in Patients Treated With Gemtuzumab Ozogamicin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (3): e174–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001201

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 28.03.2023
Принята к печати 17.04.2023

Капошиформный лимфангиоматоз с феноменом Казабаха–Мерритт

Л.А. Хачатрян, Г.А. Новичкова, М.С. Васильева, И.С. Клецкая, А.П. Щербakov, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна,
канд. мед. наук, заведующая
боксированным отделением гематологии/
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Капошиформный лимфангиоматоз (kaposiform lymphangiomatosis, KLA) – это агрессивная лимфатическая аномалия, сочетающаяся с поражением костей, серозитами различной локализации, развитием феномена Казабаха–Мерритт, а также высоким уровнем инфекционных осложнений. В настоящее время Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies) KLA рассматривается как подтип генерализованной лимфатической аномалии. В качестве специфической терапии чаще всего применяется mTOR-ингибитор рапамицин в комбинации с симптоматическим лечением. Однако единых стандартов ведения пациентов нет. Даже при современной диагностике и комплексной терапии 5-летняя выживаемость составляет 51%, а средняя продолжительность жизни – 2,75 года. В данной статье представлен классический случай KLA, протекавший в сочетании с феноменом Казабаха–Мерритт, с успешным применением в качестве специфической терапии рапамицина и липосомальной формы доxorубина. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: капошиформный лимфангиоматоз, лимфатическая мальформация, феномен Казабаха–Мерритт

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 142–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.03.2023

Accepted 17.04.2023

Kaposiform lymphangiomatosis with Kasabach–Merritt phenomenon

L.A. Khachatryan, G.A. Novichkova, M.S. Vasilieva, I.S. Kletskaia, A.P. Scherbakov, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Lili A. Khachatryan,
Cand. Med. Sci., Head of Hematology/
Oncology Isolation Unit at the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) is an aggressive lymphatic anomaly associated with bone involvement, serositis occurring at various sites, the development of Kasabach–Merritt phenomenon, and frequent infectious complications. The International Society for the Study of Vascular Anomalies classifies KLA as a subtype of generalized lymphatic anomaly. The mTOR-inhibitor rapamycin in combination with symptomatic treatment is the most common specific treatment. However, there are no standard approaches to the management of KLA. Even with modern diagnostic tools and combination therapy, the 5-year survival rate is 51%, and the average life expectancy is 2.75 years. This article presents a classic case of KLA associated with Kasabach–Merritt phenomenon that was successfully managed with rapamycin and a liposomal form of doxorubicin as specific therapy. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: kaposiform lymphangiomatosis, lymphatic anomaly, Kasabach–Merritt phenomenon

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 142–51.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

Капошиформный лимфангиоматоз (kaposiform lymphangiomatosis, KLA) представляет собой агрессивную лимфатическую аномалию, сочетающуюся с поражением костей, серозитами различной локализации, развитием тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а также высоким уровнем инфекционных осложнений, которые обусловлены вторичной гипогаммаглобулинемией [1].

Термин «капошиформный лимфангиоматоз» впервые был предложен в 2014 г. S. Croteau и соавт. В своей публикации “Kaposiform Lymphangiomatosis: A Distinct Aggressive Lymphatic Anomaly” в Journal of Pediatrics авторы ретроспективно проанализировали гистологические препараты, направленные в Центр сосудистых аномалий Бостонской детской больницы

в период с 1995 по 2011 г., и выявили 20 случаев со схожими гистологическими изменениями [1].

Болезнь развивается обычно в раннем детском возрасте, зачастую носит врожденный характер, манифестируя в первые сутки жизни либо вскоре после рождения, и представляет собой очень редкую патологию; частота встречаемости неизвестна.

Ввиду редкости данного заболевания место KLA в классификации остается до конца неопределенным. Согласно последней классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) (2018) KLA определяется как подтип генерализованной лимфатической аномалии (generalized lymphatic anomaly, GLA) с более выраженной клинической картиной и худшим прогнозом

(рисунок 1). Однако данное решение оспаривается различными группами исследователей [2–4].

Лимфатическая сосудистая система является фундаментальной для интерстициальной ткани и иммунной системы. Фокальные и генерализованные аномалии в структуре лимфатических сосудов приводят к тяжелым заболеваниям. Клиническая картина и спектр осложнений, представленных от фетальных аномалий до развития острой и хронической легочной недостаточности, зависят от локализации поражения и возраста манифестации заболевания. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются органы грудной клетки, что приводит к развитию выпота, интерстициального поражения, расширения медиастинальных или бронхопульмональных лимфатических узлов [5, 6]. Нередко локальные изменения в грудной клетке сопровождаются системными изменениями: поражением костей, селезенки, лимфедемой, кожными поражениями, лимфореями. Примером такой патологии может служить KLA. S. Croteau и соавт., впервые описавшие серию случаев KLA, состоящую из 20 пациентов, отметили, что ведущими признаками являются респираторные симптомы (50%), подкожные новообразования (35%) и кровотечения (50%) [1]. Как в данной публикации, так и в последующих работах наиболее частыми являлись респираторные симптомы.

Тяжесть клинической картины определяется следующими факторами:

1) развитием серозных или серозно-геморрагических выпотов различной локализации (перикардальные, плевральные, асцит) [1, 7–9];

2) объемом опухоли и ее инвазивным ростом, зачастую сочетающимся со сдавлением жизненно важных органов [4] и

3) деструкцией костной ткани с патологическими переломами, чаще всего ребер [8, 10];

4) развитием жизнеугрожающих геморрагических осложнений [1, 11], т. е. феноменом Казабаха–Мерритт (ФКМ).

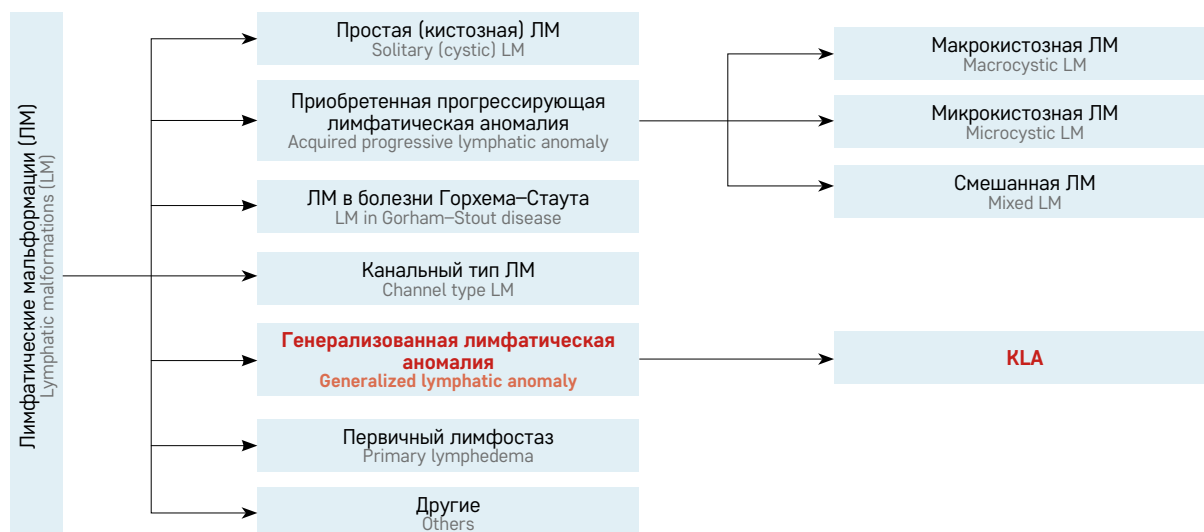
ФКМ представляет собой опасную для жизни тромбоцитопению и коагулопатию потребления, связанную с редкими гемангио-лимфангиогенными аномалиями, такими как капошиформная гемангио-эндотелиома (kaposiform hemangioendothelioma, KHE), пучковая ангиома, KLA, мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией, быстроинволютирующая врожденная гемангиома [12, 13]. Высокая вероятность развития жизнеугрожающего геморрагического синдрома при данной сосудистой аномалии связана прежде всего с наличием лимфатического компонента, приводящего к развитию локального тромбообразования [12–14].

Несмотря на яркую клиническую картину, при постановке диагноза решающее значение имеет гистологическая верификация. При гистологическом исследовании определяются многочисленные аномальные щелевидные лимфатические сосуды, выстланные CD31⁺/Podoplanin⁺/CD34⁺-эндотелием (аналогично таковым при GLA), кроме того, присутствуют кластеры параллельно или неупорядоченно расположенных веретеновидных клеток (напоминающих KHE), однако формирование типичных для KHE долек или диффузных полей не отмечается. В окружающих тканях определяется фиброз, гемосидероз, экстравазация эритроцитов [1].

На практике, однако, проведение биопсии может быть затруднено ввиду глубокой тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а также зачастую сложной анатомией патологического процесса.

Рисунок 1
Классификация ISSVA (2018)

Figure 1
ISSVA classification (2018)
KLA – kaposiform lymphangiomatosis



После первого упоминания KLA в литературе в 2014 г. несколько независимых групп ученых (М. Ozeki и соавт., S. Barclay и соавт.) провели генетическое исследование – геномное секвенирование биоптатов образования и экссудатов. В 2019 г. S. Barclay и соавт. были описаны соматические мутации в гене *NRAS* p.Q61R у 10 из 11 пациентов с KLA. *NRAS* представляет собой протоонкоген, кодирующий GTPазу, участвующую в регуляции клеточной пролиферации с помощью сигнальных путей MAPK и PI3K/AKT (рисунок 2) [15, 16]. Мутация в гене *NRAS* приводит к перманентной активации сигнальных путей, поддерживая неконтролируемую клеточную пролиферацию [17]. Ген *NRAS* является членом семейства *RAS*, в которое также входят гены *HRAS* и *KRAS*, часто ассоциированные с различными онкологическими заболеваниями. Позднее М. Ozeki и соавт. обнаружили идентичные мутации не только в клетках сосудистого образования, но и в ДНК, выделенной из плазмы и плеврального выпота методом капельной цифровой полимеразной цепной реакции [18].

Единая терапевтическая тактика для KLA на сегодняшний день отсутствует. Терапевтические подходы в целом выжидательные и носят симптоматический характер с учетом объема осложнений, включая дренирование полостей, использование бисфосфонатов, витамина D3. Наиболее многообещающим в настоящее время выглядит применение mTOR-ингибитора рапамицина. Известно, что рапа-

мицин ингибирует лимфангиогенез путем снижения активности эндотелиальных клеток лимфатических сосудов в пределах пораженных тканей, регулируя выработку и «утечку» лимфы [19]. Проспективное исследование, проведенное D. Adams и соавт., показало, что рапамицин оказывает выраженный эффект на осложненные сосудистые аномалии: в 100% (7/7) случаев у пациентов с GLA и в 71% (5/7) – у пациентов с KLA [20].

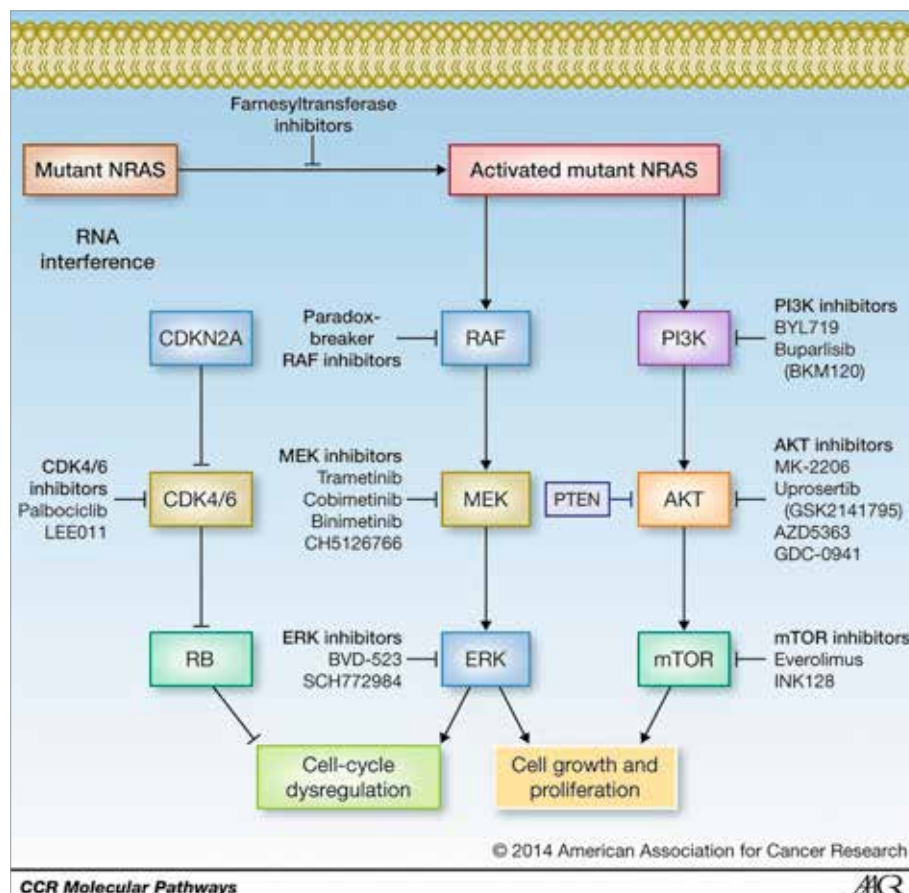
Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Даже при своевременной диагностике и комплексной терапии смертность составляет 55,6% [9], 5-летняя выживаемость не превышает 51%, а средний интервал между диагнозом и смертью составляет 2,75 года [2, 11]. Основными причинами смерти являются гематологические осложнения (кровотечения), а также тяжелые инфекционные осложнения, связанные с поражением органов дыхания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Из анамнеза известно, что при проведении планового ультразвукового исследования на сроке беременности 37 недель у плода были отмечены признаки левостороннего гидроторакса. Сразу после рождения ребенок

Рисунок 2
Роль активации гена *NRAS* в клеточной пролиферации и возможности таргетного лечения

Figure 2
The role of *NRAS* gene activation in cellular proliferation and options for targeted treatment



с диагнозом: левосторонний врожденный хилоторакс, порок развития лимфатической системы (при дренировании – хилезная жидкость) был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. В течение последующего месяца отмечались выпоты в полость перикарда, повторные выпоты в плевральную полость (3 эпизода дренирования: в возрасте 1, 8 и 22 дней жизни); состояние осложнилось развитием двухсторонней пневмонии смешанной этиологии (вирусная/бактериальная). Проводилась комбинированная противомикробная и сопроводительная терапия, включая трансфузию эритроцитарной массы (в гемограмме – анемия). В последующем на протяжении первого года жизни ребенок наблюдался в стационаре по месту жительства с нарастающей в динамике клинической симптоматики и рецидивирующими плевральными выпотами:

- в возрасте 7 месяцев на коже нижних конечностей и грудной клетки слева появились пятна багрового цвета с четкими контурами с перифокальным бледным ореолом; отмечались симптомы интоксикации (лихорадка до 38,5°C, вялость, снижение аппетита) и дыхательной недостаточности (левосторонний выпотной плеврит, левосторонняя пневмония, сопровождающиеся кашлем). При обследовании впервые выявлены изменения в анализах крови: анемия до 61 г/л, тромбоцитопения до $22 \times 10^9/\text{л}$, повышение D-димера до 4,4 нормы. В связи с дыхательной недо-

статочностью ребенок в течение 7 сут находился на искусственной вентиляции легких, при повторном дренировании плевральной полости эвакуировано 300 мл геморрагической жидкости; проводилась комбинированная антибактериальная и трансфузионная терапия;

- в возрасте 11 месяцев впервые появилось образование в левой подмышечной области, увеличивающееся в динамике и сопровождающееся фебрильной лихорадкой. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки (рисунок 3) выявлено объемное образование грудной клетки слева, гидроторакс.

При дренировании получено небольшое количество гемолизированной крови. В анализах крови сохранялись тромбоцитопения и коагулопатия потребления. Ребенок находился на искусственной вентиляции легких, получал комбинированную противомикробную терапию и заместительную терапию препаратами крови.

На основании совокупности клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: синдром Казабаха–Мерритт. Ребенку была назначена специфическая терапия: пропранолол и преднизолон, что позволило восстановить показатели гемограммы.

В возрасте 1 года 1 месяца ребенок госпитализирован в боксированное отделение гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для

Рисунок 3

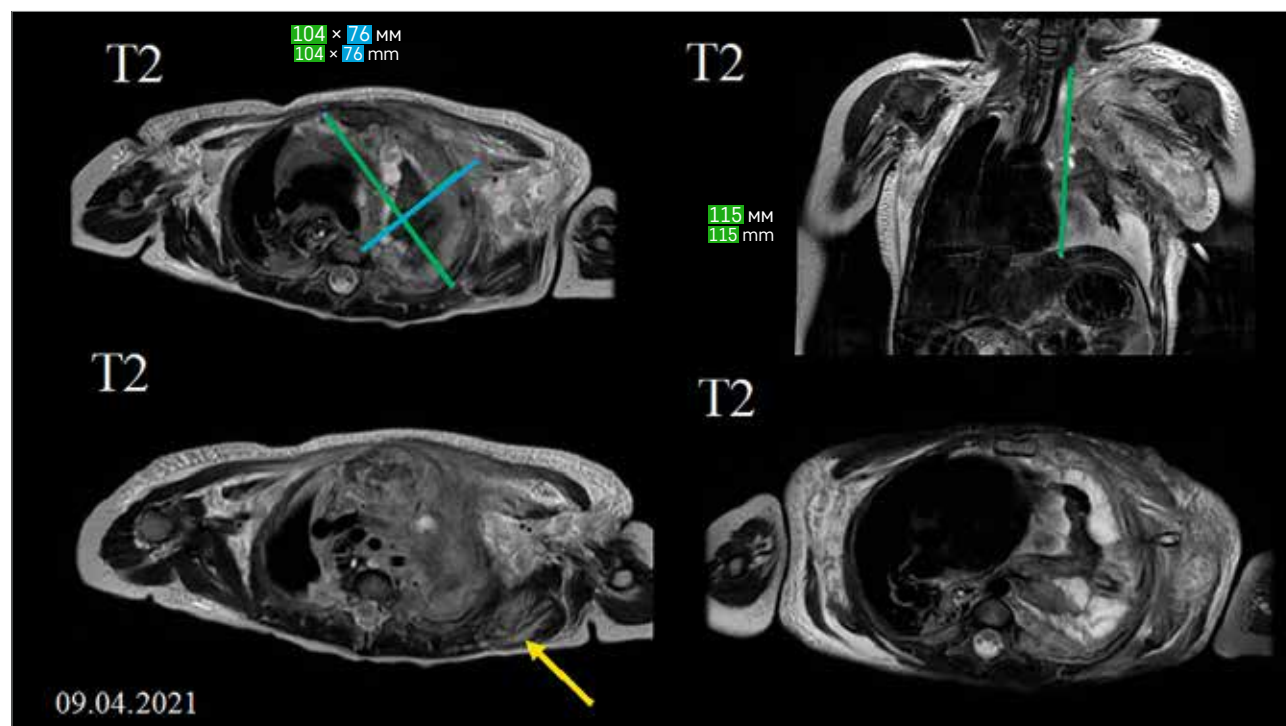
Инициальная МРТ мягких тканей шеи и грудной клетки, T2-взвешенное изображение (ВИ)

В мягких тканях грудной клетки слева с распространением в средостение и мягкие ткани шеи определяется образование размерами $10 \times 7 \times 11$ см, объем 472 мл. Мякотканый компонент в области лопатки (желтая стрелка)

Figure 3

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the neck and chest, T2-weighted imaging (WI)

In the soft tissues of the chest on the left, there is a mass measuring $10 \times 7 \times 11$ cm ($V = 472$ mL) that extends into the mediastinum and the soft tissues of the neck. A soft-tissue component in the area of the scapula (yellow arrow)



верификации диагноза и определения дальнейшей тактики терапии.

При поступлении выявлены следующие изменения в статусе:

- симптомы интоксикации;
- изменения на коже: в области верхней трети левого бедра плоское образование округлой формы с четкими неровными контурами, диаметром 3 см, ярко-малинового цвета с венчиком светло-коричневого цвета, гомогенной структуры, безболезненное, несколько возвышающееся над поверхностью кожи (рисунок 4А); на левой ягодице округлое пятно светло-синюшного цвета, безболезненное, с венчиком светло-коричневого цвета (рисунок 4Б);
- деформация и асимметрия грудной клетки за счет увеличения в объеме левого плечевого пояса с ограничением движения в левом плечевом суставе;
- значимое ослабление дыхания в левых отделах грудной клетки, а также рассеянные разнокалиберные влажные и сухие хрипы.

При обследовании:

В общем анализе крови: лейкоциты $7,94 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты $273 \times 10^9/\text{л}$.

В коагулограмме – без патологии.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рисунок 5): мягкотканное сосудистое образование средостения и паравerteбральных мягких тканей слева, субателектазы левого легкого; высокое стояние левого купола диафрагмы. Нарушение костной структуры ребер и левой лопатки.

Гистологическое заключение (биопсия кожи) (рисунок 6): гистологические изменения соответствуют мальформации лимфатических сосудов, с учетом клинических данных картина соответствует изменениям в коже при KLA.

На основании совокупности данных анамнеза, клинического течения заболевания и проведенных обследований ребенку был поставлен диагноз: KLA с ФКМ.

Ребенку была инициирована специфическая терапия рапамицином в стартовой дозе $1,6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, а также проводилась комбинированная противомикробная терапия.

За время наблюдения (период верификации диагноза и начала специфической и симптоматической терапии) у ребенка была отмечена тенденция к снижению количества тромбоцитов (до $100 \times 10^9/\text{л}$), а также отрицательная динамика со стороны дыхательной недостаточности (нарастание одышки и снижение толерантности к физической нагрузке), что было подтверждено результатами контрольной КТ органов грудной клетки (рисунок 7).

В связи с развитием отрицательной динамики со стороны основного заболевания (увеличение объема образования и снижения уровня тромбоцитов) к специфической терапии рапамицином была добавлена терапия липосомальной формой доксорубина в дозе $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ (кратность введения 1 раз в месяц).

По данным контрольной КТ грудной клетки, выполненной после 3 введений липосомальной формы доксорубина и продолженной терапии рапамицином (рисунок 8) отмечается положительная динамика: улучшение пневматизации паренхимы левого легкого за счет уменьшения инфильтративных/компрессионных изменений слева.

По данным МРТ грудной клетки с контрастным усилением (рисунок 9), выполненной после 6 введений липосомальной формы доксорубина, отмечается положительная динамика в виде выраженного уменьшения размеров образования средостения, левого гемиторакса и левой грудной стенки.

Рисунок 4

Сосудистое образование на коже: А – область бедра; Б – область ягодицы

Figure 4

Vascular malformations on the skin: А – hip region; Б – gluteal region



Рисунок 5

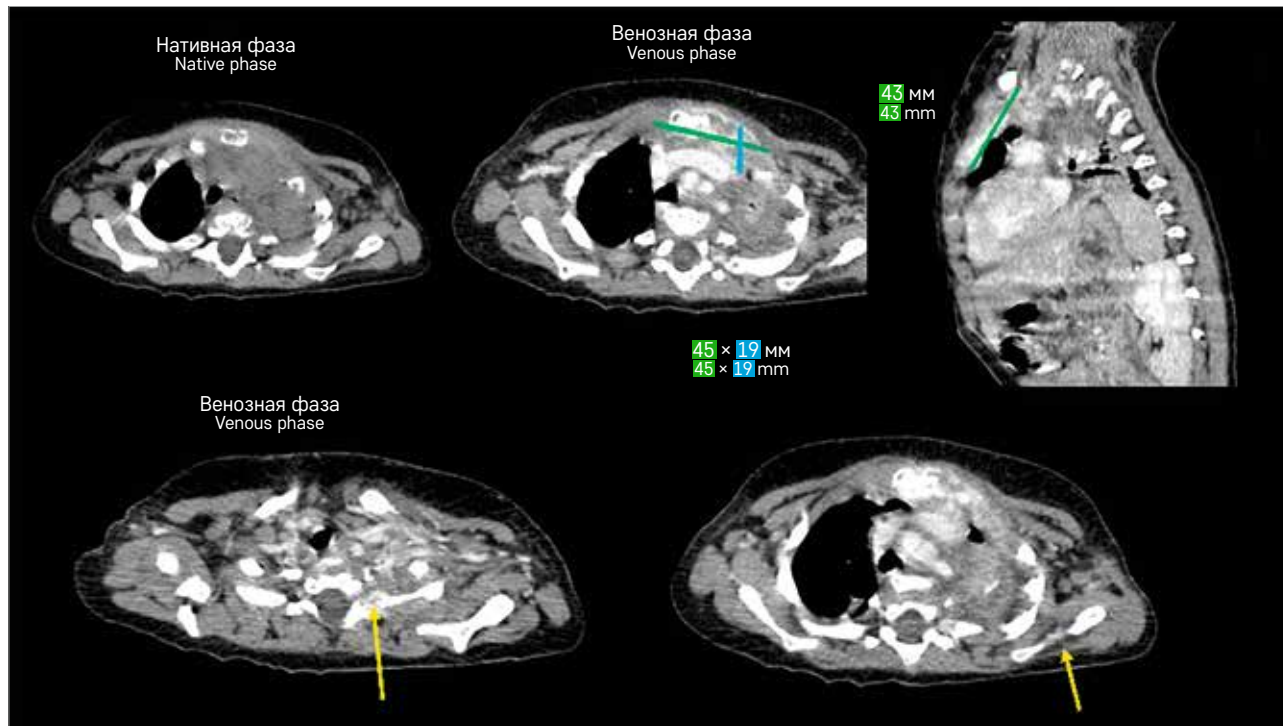
КТ органов грудной клетки с контрастным усилением

Мягкотканное сосудистое образование средостения и мягких тканей паравертебральных областей слева. Субтелектазы левого легкого. Высокое стояние левого купола диафрагмы. Нарушение костной структуры ребер и левой лопатки (желтая стрелка)

Figure 5

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest

A soft-tissue vascular malformation of the mediastinum and the soft tissues of the paravertebral region on the left. Subatelectasis of the left lung. Elevated left hemidiaphragm. Changes in the osseous structure of the ribs and the left scapula (yellow arrows)

**Рисунок 6**

KLA: гистологическое (А, Б) и иммуногистохимическое (В–Д) исследования

А – участок кожи. Эпидермис интактен. В дерме и подкожной жировой ткани определяются многочисленные щелевидные анастомозирующие сосудистые полости, выстланные уплощенным эндотелием без признаков цитологической атипии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – кластеры веретеновидных клеток, кровоизлияния, гемосидероз в глубоких участках дермы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – в эндотелии патологических сосудов экспрессия CD31, $\times 100$; Г – очаговая экспрессия подопланина, $\times 100$; Д – в мелких сосудах микроциркуляторного русла определяются тромбоцитарные тромбы (экспрессия CD61, $\times 300$)

Figure 6

KLA: histological (A, B) and immunohistochemical (B–D) examination

A – a skin area. The epidermis is intact. Numerous slit-like anastomosing vascular spaces lined by flattened endothelium without signs of cytological atypia are detected in the dermis and subcutaneous adipose tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; Б – clusters of fusiform cells, hemorrhages, hemosiderosis in the deep dermis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; В – CD31 expression in the endothelium of abnormal vessels, $\times 100$; Г – focal expression of podoplanin, $\times 100$; Д – platelet thrombi are found in the small vessels of the microcirculation (expression of CD61, $\times 300$)

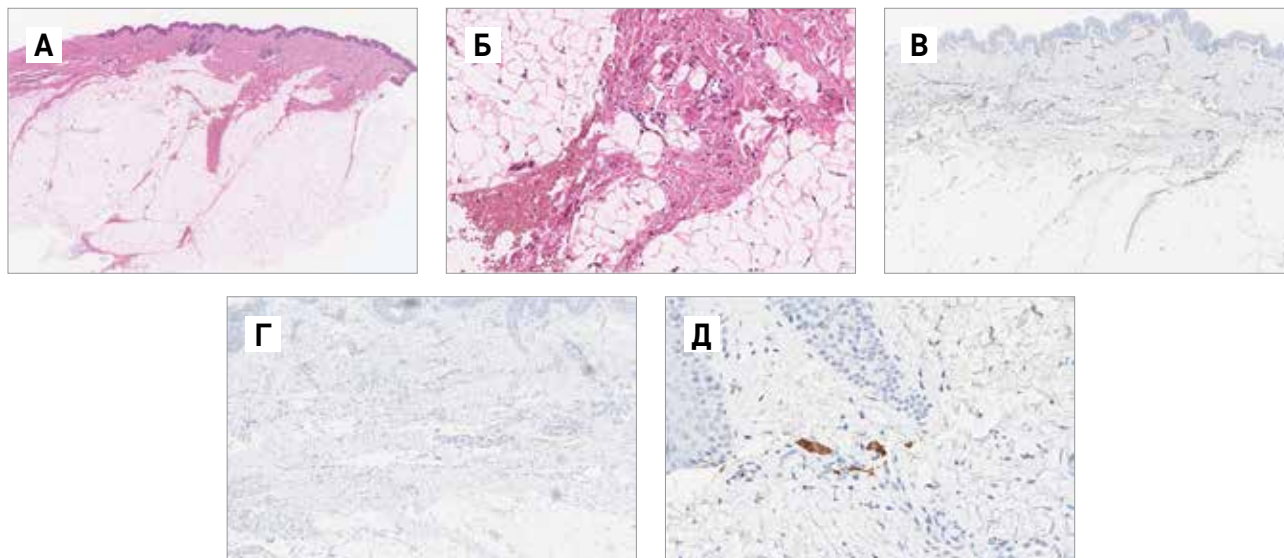


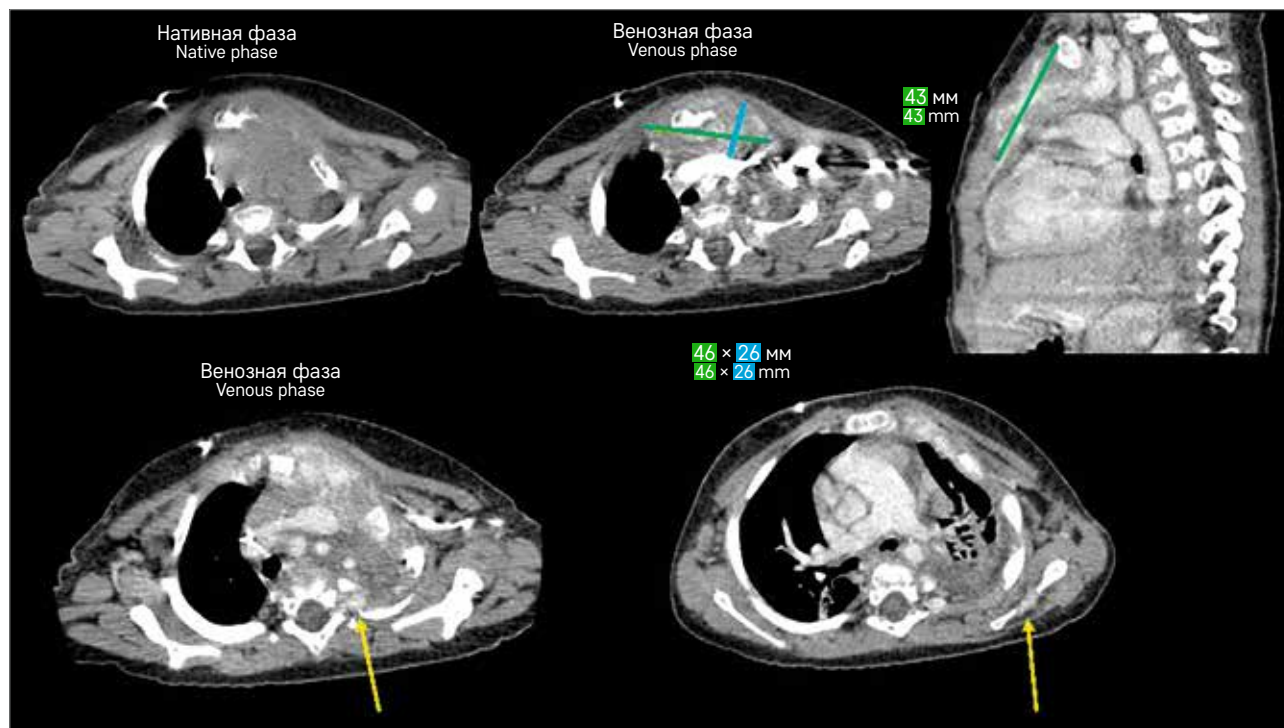
Рисунок 7

КТ органов грудной клетки с контрастным усилением в динамике (интервал исследования составил 3 нед)
Сосудистое образование средостения, паравертебральных мягких тканей и надключичной области слева с увеличением размеров в динамике. Высокое стояние левого купола диафрагмы. Деструктивные изменения передних отрезков 2-го и 3-го ребер, задних отделов 2–4-го ребра слева и левой лопатки

Figure 7

Contrast-enhanced CT of the chest, 3 weeks later

The vascular malformation of the mediastinum, paravertebral soft tissues and the supraclavicular region on the left has enlarged. Elevated left hemidiaphragm. Destructive changes in the anterior segments of the 2nd and 3rd ribs, the posterior segments of the 2nd–4th ribs on the left and the left scapula

**Рисунок 8**

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки с контрастным усилением

Сосудистое образование средостения, паравертебральных мягких тканей и надключичной области слева. Улучшение пневматизации паренхимы левого легкого за счет уменьшения инфильтративных/компрессионных изменений слева

Figure 8

Contrast-enhanced multislice CT of the chest

The vascular malformation of the mediastinum, paravertebral soft tissues and the supraclavicular region on the left. Better aeration of the parenchyma of the left lung as a result of reduced infiltration/compression on the left

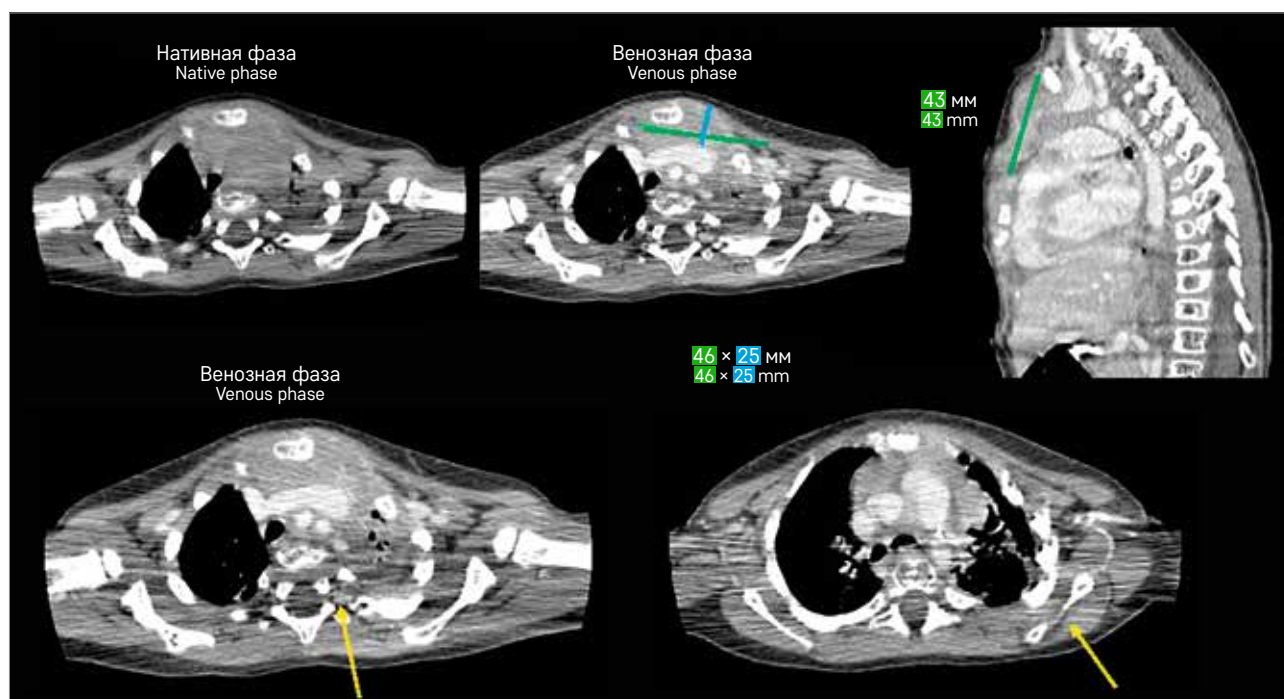
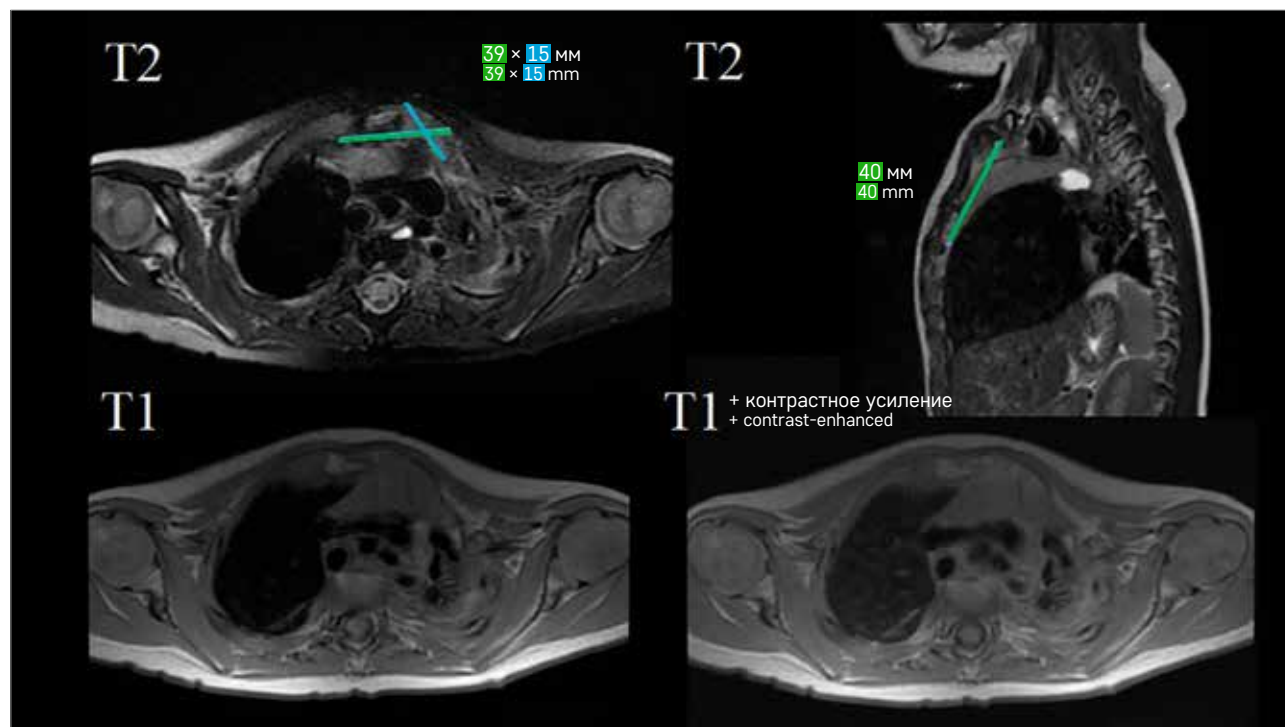


Рисунок 9

МРТ грудной клетки (T1-, T2-ВИ) с контрастным усилением

Figure 9

Contrast-enhanced MRI of the chest, T1-, T2-WI



В средостении, в грудной стенке в области левого гемиторакса определяется остаточное образование с наличием как солидного, так и кистозного компонентов приблизительно размерами до $3,0 \times 3,9 \times 4,0$ см, объем 24 см^3 (было до $10,4 \times 7,6 \times 11,5$ см, объем 472 см^3), уменьшение на 95%. Левое легкое уменьшено в размерах, с наличием выраженных фиброзных тяжей, возможно, как проявления вторичных фиброзных изменений. В телах позвонков грудного отдела позвоночника определяется диффузная жировая дистрофия костного мозга. Отмечается уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости. Органы средостения смещены влево. Отмечается уменьшение отека подкожной жировой клетчатки.

В результате проведенного специфического лечения отмечается выраженная положительная динамика с достижением полного клинико-гематологического ответа: полное восстановление физической активности, купирование симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, сокращение размеров мягкотканного образования более чем на 75% с уменьшением клинических проявлений асимметрии и деформации грудной клетки. Сохраняется стойкий гематологический ответ (в гемограмме и коагулограмме – без отклонений от возрастных норм).

На момент описания данного клинического случая ребенку проведено 9 введений липосомальной

формы доксорубина, продолжена терапия рапамицином под контролем концентрации препарата в сыворотке крови (терапевтическая концентрация 10–15 нг/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление диагноза KLA является сложной задачей из-за клинической неоднородности симптомов и схожести с другими патологическими состояниями. KLA обязательно следует включать в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов с плевральными или перикардальными выпотами, объемными образованиями сосудистой природы и лабораторными изменениями со стороны общего анализа крови и коагулограммы.

В первую очередь KLA необходимо дифференцировать с КНЕ. Несмотря на достаточную схожесть гистологической картины КНЕ и KLA (веретенноклеточный компонент при KLA часто организован в виде плохо отграниченных кластеров или анастомозирующих пучков, в то время как при КНЕ он представлен в виде более очерченных округлых сливающихся узелков с узловыми фокусами и микротромбами), клинические и рентгенологические признаки отличаются. КНЕ характеризуется, как правило, унифокальным поражением мягких тканей (описаны единичные случаи мультифокального поражения)

с манифестацией в раннем детском возрасте, как правило, речь идет о детях первого года жизни. Дебют KLA, как правило, происходит в более старшем возрасте с респираторной симптоматикой и/или геморрагическим синдромом, в то время как поражение кожи бывает редко. Гематологические осложнения – кровотечения/кровотечения, связанные с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, имитируют классические проявления синдрома Казабаха–Мерритт, в основе которого лежит КНЕ. В 1997 г. для систематизации патологического процесса был введен термин «феномен Казабаха–Мерритт» [14], под которым подразумевают развитие тромбоцитопении и коагулопатии потребления у пациентов с сосудистыми аномалиями, относящимися к гемангио-лимфангиогенным аномалиям. Именно лимфатический компонент этих сосудистых аномалий причастен к развитию микротромбообразования, которое реализуется взаимодействием CLEC-2-рецептора тромбоцитов с лигандом лимфатического эндотелия, подопланином (D-40). Степень тромбоцитопении, а также ее длительность при KLA менее выражены, чем при КНЕ. По данным КТ/МРТ КНЕ представлена унифокальным образованием с размытыми границами, инфильтрирующим подлежащие мягкие ткани, нередко с «разволокнением» подлежащей мышечной ткани, увеличением регионарных лимфатических узлов, наличием, как правило, питающего и дренирующего сосудов. Образование всегда активно коптит контрастный препарат. KLA же представляет собой диффузный, мультифокальный процесс с характерным поражением органов средостения и костей (последние крайне редко вовлекаются в процесс при КНЕ). Рентгенологические характеристики KLA перекликаются с GLA, так называемым диффузным лимфангиоматозом, при котором с такой же частотой вовлекается костная ткань, развиваются плевральные и перикардальные выпоты, а также возможно кистозное поражение селезенки. Отличительными особенностями KLA от GLA являются геморрагические выпоты, экстенсивное вовлечение в патологический процесс ретроперитонеального и медиастинального пространства, быстро прогрессирующее течение и развитие гематологических осложнений. Таким образом, KLA демонстрирует черты как сосудистых неоплазий, так и сосудистых мальформаций, и постановка диагноза представляет собой очень сложную задачу. Биопсия не всегда возможна в связи с развитием тяжелых

геморрагических осложнений. При этом, как правило, она является дополнением к имеющимся клинической картине, КТ/МРТ и лабораторным изменениям [9]. В последнее время было показано также, что надежными маркерами заболевания, отличающими его от GLA, являются высокий уровень ANG-2 (ангиопозтин-2) и sVEGFR3 (рецептор 3 растворимого эндотелиального фактора роста сосудов) у пациентов с KLA и КНЕ. Снижение их уровня может также отражать эффективность проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная постановка диагноза играет ключевую роль в определении тактики ведения таких пациентов. Многим из них на начальном этапе диагностики устанавливается неправильный диагноз, включая бронхиальную астму, проводится неэффективное, в том числе и хирургическое, лечение, часто не лишенное побочных эффектов. Такие интервенции, как плевральные и перикардальные дренирования, плевродезы, склеротерапия и перевязка внутригрудных протоков, могут приводить лишь к транзиторному улучшению и служить временным мостиком к медикаментозной терапии.

Основываясь на нашем опыте успешной терапии КНЕ [21], которая имеет ряд общих гистологических и клинических характеристик с KLA, нами было принято решение о применении липосомальной формы доксорубицина, который позволил достичь полного клинико-гематологического ответа у пациента с этим редким заболеванием. Не исключено, что данную комбинированную терапию в составе липосомальной формы доксорубицина и рапамицина можно рассматривать как одну из терапевтических опций при KLA, которая позволит значимо увеличить не только ответ на терапию, но повлияет на выживаемость пациентов при этой сложной сосудистой патологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Croteau S.E., Kozakewich H.P.W., Perez-Atayde A.R., Fishman S.J., Alomari A.I., Gulraiz C., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: A distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 2014; 164 (2): 383–8.
2. Ozeki M., Asada R., Saito A.M., Hashimoto H., Fujimura T., Kuroda T., et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther* 2019; 10: 84–91.
3. Crane J., Mantredo J., Boscolo E., Cohan M., Takemoto C., Itkin M., et al. Kaposiform lymphangiomatosis treated with multimodal therapy improves coagulopathy and reduces blood angiopoietin-2 levels. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (9): e28529.
4. Ji Y., Chen S., Peng S., Xia C., Li L. Kaposiform lymphangiomatosis and kaposiform hemangioendothelioma: Similarities and differences. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 165.
5. Satria M.N., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. Pulmonary lymphangiomatosis. *Lymphat Res Biol* 2011; 9 (4): 191–3.
6. Alvarez O.A., Kjellin I., Zuppan C.W. Thoracic Lymphangiomatosis in a Child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (2): 136–41.
7. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69 (3): 412–22.
8. Ozeki M., Fujino A., Matsuoka K., Nosaka S., Kuroda T., Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (5): 832–38.
9. Ozeki M., Fukao T. Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2019; 8 (6): 230–45.
10. Fernandes V.M., Fargo J., Saini S., Guerrero M.F., Marcus L., Luchman-Jones L., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: Unifying features of a heterogeneous disorder. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (5): 901–4.
11. Adams D.M., Ricci K.W. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 455–70.
12. Enjolras O., Wassef M., Mazoyer E., Taïeb A., Stalder J.-F., Escande J.-P., et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *Pediatr* 1997; 130 (4): 631–40.
13. Mahajan P., Margolin J., Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clin Med Insights Blood Disorders* 2017; 10: 1–5.
14. Sarkar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P.W., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100 (6): 1377–86.
15. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (1): 11–22.
16. Shaw R.J., Cantley L.C. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441 (7092): 424–30.
17. Barclay S.F., Inman K.W., Luks V., McIntyre J.B., Al-Ibraheemi A., Church A.J., et al. A somatic activating NRAS variant associated with kaposiform lymphangiomatosis. *Genet Med* 2019; 21 (7): 1517–24.
18. Ozeki M., Aoki Y., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Hori Y., Matsuoka K., et al. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 215.
19. Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A., Nelson S., Lucky A., Elluru R., et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (6): 1018–24.
20. Adams D.M., Trenor C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016; 137 (2): e20153257.
21. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха–Мерритт. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (4): 125–34. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-125-134

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.03.2023
Принята к печати 03.04.2023

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна,
д-р мед. наук, врач-гематолог, заместитель
заведующего отделением трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток №2
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yuscvo@mail.ru

Острая реакция «трансплантат против хозяина» остается ведущим осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, определяющим прогноз реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, в связи с поражением множества органов и систем с формированием глубокого вторичного иммунодефицита на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии. Современные подходы направлены на профилактику данного жизнеугрожающего осложнения и своевременное начало терапии с подбором эффективных препаратов, основанном на знаниях о патогенезе и стадировании острой реакции «трансплантат против хозяина», факторах риска ее развития и/или прогрессирования у пациентов. Мы представляем краткий обзор данного осложнения и способов его предотвращения и лечения.

Ключевые слова: острая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Скворцова Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 152–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.03.2023

Accepted 03.04.2023

Acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yu.V. Skvortsova, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Yulia V. Skvortsova,
Dr. Med. Sci., a hematologist, Deputy Head
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Department №2 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology of
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yuscvo@mail.ru

Acute graft-versus-host disease (GVHD) remains a major complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation determining the prognosis of hematopoietic stem cell recipients because of the impairment of multiple organs and systems and subsequent secondary immunodeficiency caused by combination immunosuppressive therapy. Current strategies are focused on the prevention of this life-threatening complication and on the timely start of treatment with appropriate selection of medications based on the knowledge of acute GVHD pathogenesis and grading as well as of risk factors for its development/progression in different patients. Here we provide a brief overview of acute GVHD and the existing approaches to its prevention and treatment.

Key words: acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Skvortsova Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 152–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

Одним из важнейших осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – следствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента.

Впервые РТПХ была описана учеными Barnes и Loutit в 1955 г. у облученных мышей, которым пересаживали аллогенные клетки селезенки [1]. В конце 1950-х годов стало очевидно, что клинические проявления данного состояния являются результатом взаимодействия иммунологически компетентных клеток

с иммунокомпрометированным хозяином. Термин «РТПХ» был введен в целях описания направленности иммунологического воздействия.

В настоящее время под РТПХ понимается иммунопатологический процесс, состоящий из 2 последовательных фаз. В первую очередь ткани реципиента активируют Т-лимфоциты донора (афферентная фаза), далее активированные Т-клетки секретируют цитокины, воздействующие на дополнительные клетки, вызывая экспрессию гистосовместимых антигенов и направляя атаку эффекторных клеток донора на мишени реципиента (эфферентная фаза) [2].

Патогенез

Термин «острая РТПХ» используется для описания синдромов дерматита, гепатита и энтерита, развивающихся чаще всего в первые 3 мес после аллогенной ТГСК. Различают 3 главных органа-мишени при острой РТПХ: кожа, кишечник и печень. Механизм избирательного вовлечения в процесс данных органов может быть обусловлен селективной миграцией активированных аллореактивных Т-клеток. На клеточном уровне мишенями являются эндотелиальные клетки: базальные и супрабазальные клетки эпидермиса, эпителий кишечника, эпителий желчных протоков, активно участвующие в процессах пролиферации и дифференцировки. Во всех органах-мишенях характеристика повреждения имеет одинаковый характер, носящий название «некроз сателлитных клеток».

Ставшие классическими критерии развития РТПХ были сформулированы в 1966 г. R.E. Billingham и соавт. [3]:

- 1) трансплантат должен содержать иммунокомпетентные клетки;
- 2) хозяин должен обладать важными трансплантационными аллоантигенами, отсутствующими в донорском трансплантате. Таким образом, хозяин выступает в качестве чужеродного материала для трансплантата и способен стимулировать экспрессию его антигенов;
- 3) хозяин не способен к формированию эффективной иммунологической реакции против трансплантата (т. е. отторжения), по крайней мере, на протяжении времени, достаточного для проявления иммунологической активности трансплантата.

По данным G.F. Murphy и соавт., РТПХ можно разделить на 3 фазы:

- 1) аллостимуляция, во время которой донорские Т-клетки активируются антигенпрезентирующим комплексом;
- 2) органоспецифическое распределение активированных донорских Т-клеток;
- 3) цитотоксическое поражение мишеней, включающее селективный апоптоз специфических субпопуляций клеток тканей хозяина (таблица 1) [4]. Эксперименты на животных показали, что Т-лимфоциты донорского костного мозга начинают пролиферацию и дифференцировку *in vivo* в ответ на различие в антигенах гистосовместимости тканей хозяина и трансплантата либо посредством вторичных механизмов. Они атакуют клетки реципиента, что проявляется в признаках и симптомах острой РТПХ. Аллореактивные Т-клетки, участвующие в развитии РТПХ, в том числе играют и положительную роль: уничтожают клетки хозяина, отвечающие за отторжение трансплантата, обеспечивают цитокиновую стимуляцию гемопоэза, уничтожают резидуальные

лейкемические клетки – эффект «трансплантат против лейкемии» (graft-versus-leukemia, GVL). РТПХ опосредуется за счет типа Th1 CD4-клеток, продуцирующих цитокины интерлейкин (IL)-2 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), в то время как в эффекте GVL участвует тип Th2 CD4-лимфоцитов. Цитокины IL-1 и TNF- α регулируют экспрессию молекул адгезии и антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также усиливают узнавание тканей реципиента Т-лимфоцитами донора. Во время второй фазы донорские лимфоциты Th1 активируются на узнавание аллоантигенов и секретируют IL-2 и интерферон-гамма (INF- γ), которые привлекают цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты и макрофаги. В последнюю фазу мононуклеары секретируют все большее количество IL-1 и TNF- α , которые индуцируют клеточное повреждение и апоптоз, запуская воспалительный цикл (рисунки 1).

В настоящее время в патофизиологии РТПХ особую роль отводят процессам неоангиогенеза и инфильтрации интестинального тракта миелоидными клетками, первыми отвечающими на повреждение тканей и активацию патогенов [5].

Факторы риска и их классификация

Среди факторов риска развития острой РТПХ следует отметить не только гистосовместимость, но и различия по полу в паре «донор–реципиент», диагноз, возраст реципиента, предшествующую аллоиммунизацию, недостаточную интенсивность профилактики РТПХ, вирусную серопозитивность реципиента или донора (таблица 2) [5, 6]. Наиболее значимым фактором, влияющим на выраженность и кинетику РТПХ, является несовместимость по HLA-антигенам между клетками донора и реципиента.

В настоящее время различают 4 категории РТПХ (таблица 3) [7]:

- 1) классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ);
- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – признаки классической острой РТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ в течение 100 дней и более после трансплантации или ИДЛ (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- 3) синдром перекреста острой и хронической РТПХ (манifestация и той, и другой);
- 4) хроническая РТПХ.

К острой РТПХ относят классическую острую РТПХ (макулопапулезная эритематозная сыпь,

Рисунок 1

Схема фаз развития острой РТПХ, согласно J. Ferrara [1]

Figure 1

A schematic representation of phases of acute graft-versus-host disease (GVHD) development as proposed by J. Ferrara [1]

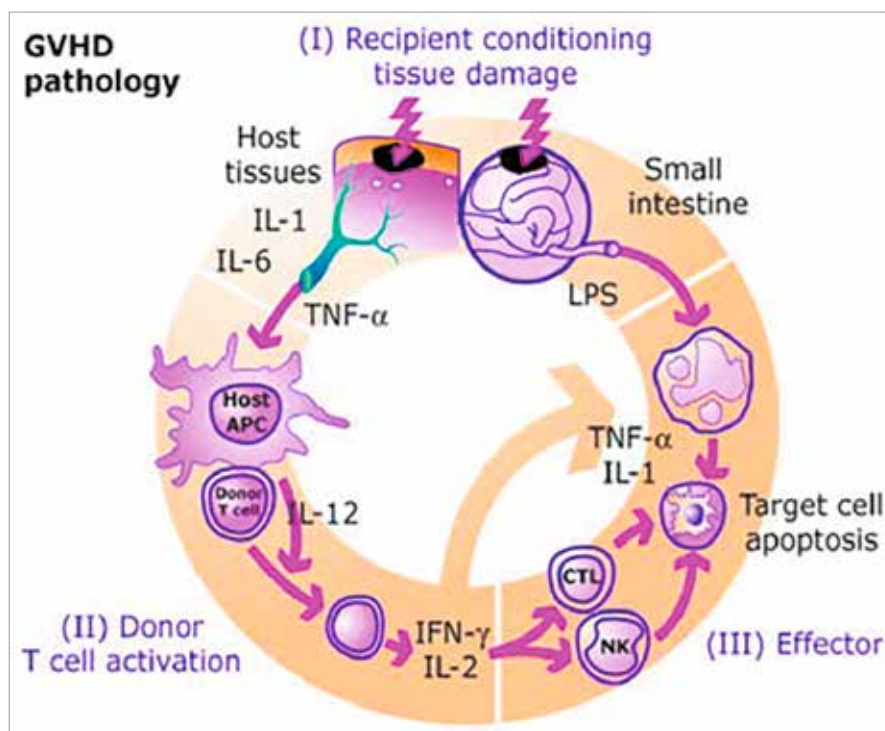


Таблица 1

Трехступенчатый процесс РТПХ и его участники (адаптировано из EBMT-ESH Handbook 2008)

Table 1

The three-step GVHD process (adapted from the EBMT-ESH Handbook 2008)

Фаза Phase	Клетки Cells	Цитокины, хемокины Cytokines, chemokines
I (эффект кондиционирования) I (the effect of the conditioning regimen)	АПК реципиента (дендритические) Эпителиальное повреждение Recipient's antigen-presenting cells (APCs) (dendritic) Epithelial damage	IL-1 Молекулы адгезии, липополисахариды IL-1 Adhesion molecules, lipopolysaccharides
II (Т-клеточная активация) II (T cell activation)	Донорские Т-клетки (преимущественно CD4) АПК реципиента Donor T cells (mostly CD4) Recipient's APCs	IL-2 INF-γ
III (клеточная и воспалительно-эффекторная фаза) III (cellular and inflammatory effector phase)	Специфические Т-лимфоциты Натуральные киллеры Specific T lymphocytes Natural killers	«Цитокиновый шторм» TNF-α/IL-1/оксид азота Cytokine storm TNF-α/IL-1/nitric oxide

гастроинтестинальные симптомы, холестатический гепатит) и персистирующую, возвратную или позднюю острую РТПХ, возникающую на сроках более 100 дней после ТГСК. В основе лежат типичные клинические проявления: полиморфная яркая инфильтративная сыпь, тошнота, рвота, водянистая диарея, гемоколит, холестаза или повышение трансаминаз (рисунки 2) [8, 9].

Классификация и критерии стадирования острой РТПХ впервые были предложены Н. Glucksberg и соавт. в 1974 г. и лишь несколько дополнены позже [10, 11]. В них оценивается степень поражения каждого органа, в результате стадия РТПХ формируется вследствие суммирования поражения различных органов и систем (таблицы 4, 5) [12].

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина»

Несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании, Т-деплекция, деконтаминация пациента), проблема профилактики и лечения данного осложнения остается серьезной и до сих пор неразрешимой. Наиболее часто международно используемый протокол включает в себя назначение циклоспорина А (CsA) со дня -1 в дозе 1–3 мг/кг и короткого курса метотрексата на день +1 в дозе 15 мг/м², далее на дни +3, +6 и +11 в дозе 10 мг/м². В случае немиелоаблативных трансплантаций, основной целью которых является индукция реакции GVL, профилактика РТПХ

Таблица 2

Факторы риска развития РТПХ (адаптировано из EBMT-ESH Handbook 2008)

Table 2

Risk factors for GVHD (adapted from the EBMT-ESH Handbook 2008)

Донор Donor	Реципиент Recipient
HLA-совместимость HLA compatibility	Возраст Age
Различия по полу (донор женского пола, реципиент – мужского) Gender difference (a female donor and a male recipient)	Режим кондиционирования Conditioning regimen
Аллоиммунизация (беременности, трансфузии) Alloimmunization (pregnancy, transfusions)	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis
Источник стволовых клеток (СКПК > КМ > ПК) Source of stem cells (PBSCs > BM > UB)	Реактивация цитомегаловируса, микроокружение Cytomegalovirus reactivation, microenvironment
NK-аллореактивность NK alloreactivity	Генетическая предрасположенность Genetic predisposition

Примечание. СКПК – стволовые клетки периферической крови; КМ – костный мозг; ПК – пуповинная кровь; NK – натуральные киллеры.

Notes. PBSCs – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow; UB – umbilical blood; NK – natural killers.

Таблица 3

Классификация острой и хронической РТПХ (М.Н. Jagasia и соавт., 2015)

Table 3

Acute and chronic GVHD classification (M.N. Jagasia, et al., 2015)

Категория РТПХ GVHD categories	Манифестация симптомов, срок после ТГСК либо ИДЛ Clinical manifestation, time after HSCT or DLI	Наличие признаков острой РТПХ Signs of acute GVHD	Наличие признаков хронической РТПХ Signs of chronic GVHD
Классическая острая РТПХ Classic acute GVHD	100 дней или менее Within 100 days	Да Yes	Нет No
Персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ Persistent, recurrent or late-onset acute GVHD	Более 100 дней Beyond 100 days	Да Yes	Нет No
Синдром перекреста острой и хронической РТПХ Overlap syndrome with clinical features of both acute and chronic GVHD	Нет временных ограничений No time limitations	Да Yes	Да Yes
Хроническая РТПХ Chronic GVHD	Нет временных ограничений No time limitations	Нет No	Да Yes

Notes. DLI – donor lymphocyte infusion; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Рисунок 2

Клинические проявления кожной формы РТПХ (из архива авторов): А – эритродерма; Б – макулопапулезная сыпь

Figure 2

Clinical manifestations of cutaneous GVHD (photos taken from the authors' archive): А – erythroderma; Б – maculopapular rash



состоит из ассоциации CsA или такролимуса (со дня –1) и метотрексата/или микофенолата мофетила (ММФ) со дня +1 либо сочетания такролимуса с рапамицином [5]. CsA может быть заменен в индивидуальном порядке на руксолитиниб в дозе 10–15 мг/м² в случае противопоказаний к приему CsA (почечная токсичность, циклоспориновая нейротоксичность).

При аллогенной ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора (высокий риск РТПХ, не требуется GVL-эффект) в дополнение к вышеописанному режиму используется анти timоцитарный глобулин (АТГ) в составе режима кондиционирования, преимущество отдается тимоглобулину [13]. При неродственной трансплантации с повышенным риском РТПХ (1–2 антигенных расхождения по HLA) альтернативным подходом является проведение частичной Т-деплеции либо посттрансплантационное введение циклофосфамида. При гаплоидентичной трансплантации используется Т-деплеция (позитивная CD34-селекция либо TCRαβ- и CD19-клеточная деpleция) [14] либо введение циклофосфамида в суммарной дозе 100 мг/кг на дни +3, +4 после ТГСК [15].

В комплексной профилактике РТПХ в настоящее время успешно применяются абатацепт, тоцилизумаб, а также проводится исследование использования ведолизумаба в целях минимизации кишечного поражения.

Терапия острой реакции «трансплантат против хозяина»

Терапия острой РТПХ, согласно рекомендациям Европейского общества по ТГСК и локальному

Таблица 4

Клиническое определение степени острой РТПХ (Н. Glucksberg и соавт., 1974)

Table 4

Clinical grading of acute GVHD (H. Glucksberg et al., 1974)

Степень Grade	Кожа Skin	Печень Liver	Кишечник Intestines
+ (I)	Макулопапулезная сыпь – < 25% поверхности тела Maculopapular rash – < 25% of body surface	Билирубин – 2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л) Bilirubin – 2–3 mg/dL (34–50 μmol/L)	Диарея – 500–1000 мл/сут (300–580 мл/м²/сут)/> 10–15 мл/кг/сут либо постоянная тошнота и «+» биопсия* Diarrhea – 500–1000 mL/day (300–580 mL/m²/day)/> 10–15 mL/kg/day or constant nausea and "+" biopsy*
++ (II)	Макулопапулезная сыпь – 25–50% поверхности тела Maculopapular rash – 25–50% of body surface	Билирубин – 3–6 мг/дл (51–102 мкмоль/л) Bilirubin – 3–6 mg/dL (51–102 μmol/L)	Диарея – 1000–1500 мл/сут (580–880 мл/м²/сут)/> 16–20 мл/кг/сут* Diarrhea – 1000–1500 mL/day (580–880 mL/m²/day)/> 16–20 mL/kg/day*
+++ (III)	Генерализованная эритродерма Generalized erythroderma	Билирубин – 6–15 мг/дл (102–255 мкмоль/л) Bilirubin – 6–15 mg/dL (102–255 μmol/L)	Диарея – >1500 мл/сут (>880 мл/м² в сутки)/> 21–25 мл/кг/сут* Diarrhea – >1500 mL/day (>880 mL/m²/day)/> 21–25 mL/kg/day*
++++ (IV)	Десквамация и образование булл Desquamation and bullae formation	Билирубин – > 15 мг/дл (> 255 мкмоль/л) Bilirubin – > 15 mg/dL (> 255 μmol/L)	Сильная боль или илеус/диарея > 26 мл/кг/сут* Severe pain or ileus/diarrhea > 26 mL/kg/day*

Примечание. * – данные St Jude Children's Research Hospital (Мемфис, США).

Notes. * – data provided by St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA).

Таблица 5

Клиническое стадирование острой РТПХ (J. Apperley и соавт., 2012)

Table 5

Clinical grading of acute GVHD (J. Apperley et al., 2012)

Стадия Grade	Степень Stage			Нарушение функции Dysfunction
	Кожа Skin	Печень Liver	Кишечник Intestines	
0 (отсутствует) 0 (absent)	0	0	0	0
I (легкая) I (mild)	От + до ++ + to ++	0	0	0
II (умеренная) II (moderate)	От + до +++ + to +++	+	+	+
III (выраженная) III (severe)	От ++ до +++ ++ to +++	От ++ до +++ ++ to +++	От ++ до +++ ++ to +++	++
IV (жизнеугрожающая) IV (life-threatening)	От ++ до ++++ ++ to ++++	От ++ до ++++ ++ to ++++	От ++ до ++++ ++ to ++++	+++

протоколу ТГСК НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [16–19]:

1. При наличии клинически значимой РТПХ (II–IV стадии) необходимо достижение терапевтического уровня CsA с добавлением метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг (кожная форма II степени) либо 2 мг/кг/сут (изолированная кишечная, печеночная форма либо кожная форма III степени и более, во всех случаях II стадии и более) за 3 введения – терапию продолжать 14 дней.

2. В случае отсутствия новых признаков РТПХ и прогрессирования прежних проявлений проводится постепенное снижение дозы (на 20% от инициальной дозы в неделю). При очень яркой манифестации клинических проявлений допустимо первоначальное использование дозы кортикостероидов 5 мг/кг на протяжении первых 24–48 ч с быстрым переходом на 2 мг/кг/сут.

3. В случае ухудшения на протяжении 3 дней либо отсутствия улучшения после 7 дней терапии:

– при наличии незлокачественной гемопатии либо в случае трансплантации от неродственного донора к терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 30–40 мг/кг/сут (либо продолжить, но в увеличенной дозе – максимально до 60 мг/кг/сут) либо произвести замену CsA на руксолитиниб (в дозе 10–20 мг/м²); при признаках кишечной острой РТПХ – этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг подкожно болюсно, далее 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (минимум 8 введений) или инфликсимаб 10 мг/кг болюсно (далее при сохранении симптомов еженедельные введения по 5 мг/кг);

– при злокачественном заболевании и необходимости получения GVL-эффекта в случае стабильного течения и отсутствия прогрессирования симптоматики допустима выжидательная тактика; при ухудшении клинической ситуации – ММФ 40–60 мг/кг/сут, если больной уже получает ММФ (не толерирует CsA) – еженедельная терапия этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг, введение тоцилизумаба 8 мг/кг.

4. Переход к терапии 3-й и 4-й линий должен производиться при наличии гистологического подтверждения острой РТПХ и абсолютном исключении вирусного поражения кишечника и печени (исследование стула, микроскопия слизи, полимеразная цепная реакция биоптатов на цитомегаловирус, аденовирус, семейство герпесов). При отсутствии ответа на протяжении 7 дней рассмотреть вопрос о целесообразности присоединения к терапии рапамицина в дозе, не превышающей 4 мг/сут (при совместном применении с такролимусом – 50% дозы, тщательный мониторинг концентраций обоих препаратов и почечной функции(!)); если у пациента выраженное поражение кожных покровов – рассматривается вопрос о введении циклофосфамида в дозе 50 мг/кг 2 дня подряд, вариантом эффективного лечения является экстракорпоральный фотоферез (для больных с достаточным количеством лейкоцитов) [20].

5. В ситуации рефрактерного течения острой РТПХ (отсутствие ответа на протяжении 7 дней комбинированной терапии (CsA/такролимус, стероиды 2 мг/кг, ММФ, сиролимус или руксолитиниб, этанерцепт) индивидуально решается вопрос о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (10–30 мг/кг/сут за 1 введение в течение 3–5 дней) либо курса алемтузумаба (0,2 мг/кг/сут – 3 дня с последующим повторением курса с интервалом в 1 нед), либо курса АТГ: АТГАМ в дозе 15–30 мг/кг/сут на протяжении 5 дней (курсовая доза 160 мг/кг) либо тимоглобулин в курсовой дозе 12,5 мг/кг. Ответ допустимо ожидать на протяжении максимум 7 дней от окончания иммуносупрессивной терапии алемтузумабом или АТГ.

При дальнейшем прогрессировании острой РТПХ рассматривается экспериментальная терапия.

В обновленных Европейских рекомендациях по лечению РТПХ в настоящее время большое внимание уделяется более широкому использованию тимоглобулина в профилактике, применению низких доз кортикостероидов в лечении острой РТПХ II стадии с поражением кожи и верхних отделов желудочно-ки-

шечного тракта, своевременному назначению триады азитромицин, монтелукаст, ингаляции с флутиказоном при иммунном поражении легких [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая РТПХ остается ведущим осложнением аллогенной ТГСК, угрожающим жизни и определяющим поражение множества органов и систем с формированием глубокого вторичного иммунодефицита на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии. Большое значение имеют меры, направленные на профилактику развития РТПХ, а также проведение своевременного адекватного лечения пациентов с острой РТПХ в целях предотвращения перехода в хроническую форму. Подход к терапии определяется степенью и локализацией поражения, наличием прогностически неблагоприятных факторов, а также ответом на лечение 1-й линии. Современные знания о патогенезе данного осложнения позволяют использовать новые таргетные препараты в его лечении. Для эффективного проведения терапии чрезвычайно важны глубокое знание вопроса, своевременная диагностика первых проявлений острой РТПХ, адекватная оценка ответа на терапию, последовательность действий, достаточный клинический опыт со стороны врача. Использование новых знаний и методик, основанных на глубоком понимании патогенеза, обещает улучшение в терапии острой РТПХ и прогнозе пациентов в ближайшем будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Ferrara J.L., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *New Engl J Med* 1991; 324 (10): 667–74.
2. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Hematol* 2019; 187: 563–72.
3. Billingham R.E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 62: 21–78.
4. Coghill J.M., Sarantopoulos S., Moran T.P., Murphy W.J., Blazar B.R., Serody J.S. Effector CD4⁺ T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new. *Blood* 2011; 117 (12): 3268–76.
5. Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease Biology, Prevention and Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79.
6. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9.
7. Jagasia M.H., Grinix H.T., Arora M., Williams R.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
8. Couriel D., Caldera H., Champlin R. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101 (9): 1936–46.
9. Robert Z., Takanori T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood* 2021; 138 (22): 2165–72.
10. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18 (4): 295–304.
11. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., Thomas E.D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (6): 825–8.
12. Apperly J., Masszi T. Graft-versus-host disease. Chapter 13. In: Apperly J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. (eds.). *The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th Edition; 2012. Pp. 217–33.
13. Bacigalupo A., Lamparelli T., Barisione G., Bruzzi P., Guidi S., Alesandrino P.E., et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (5): 560–5.
14. Масчан М.А. Деpletion альфа/бета-T-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (3): 34–8.
15. Nunes N.S., Kanakry C.G. Mechanisms of Graft-versus-Host Disease Prevention by Post-transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding. *Front Immunol* 2019; 10: 2668.
16. Масчан А.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Протокол ТГСК. Стандартные операционные процедуры (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). 2015. С. 84, 95–8.
17. Choe H., Ferrara J. New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD). *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25 (9): 761–71.
18. Vogelsang G.B., Lee L., Bensen-Kennedy D.M. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Ann Rev Med* 2003; 54: 29–52.
19. Martin P.J., Schoch G., Fisher L. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76 (8): 1464–72.
20. Greinix H.T., Worel N., Just U., Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2014; 50 (3): 349–57.
21. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; (2): e157–67.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

Экстракорпоральный фотоферез: как, зачем и для кого?

И.Б. Кумукова^{1,2}, П.Е. Трахтман¹, Е.Е. Курникова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Экстракорпоральный фотоферез – метод клеточной терапии, разработанный и внедренный в клиническую практику врачей различных специальностей уже более 30 лет назад, однако до сих пор механизм его действия, применение в клинической практике и возможность модификации занимают умы ученых по всему миру. В данной статье приведены обзор литературных данных по основным критически важным аспектам технологии выполнения экстракорпорального фотофереза, возможности модификации метода, современное понимание механизма эффективности, применение при различных заболеваниях и патологических состояниях, а также спектр побочных эффектов.

Ключевые слова: фотоферез, экстракорпоральный фотоферез, фотохимиотерапия, PUVA-терапия

Кумукова И.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 159–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 28.11.2022

Принята к печати 13.01.2023

Контактная информация:

Кумукова Ирина Борисовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующая кабинетом трансфузиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina.kumukova@fccho-moscow.ru

Extracorporeal photopheresis: how, why and for whom?

I.B. Kumukova^{1,2}, P.E. Trakhtman¹, E.E. Kurnikova¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Kommunarka Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow

Extracorporeal photopheresis is a method of cell therapy that was developed and introduced into clinical practice of various specialties over 30 years ago but its mechanism of action, clinical application and the possibility of further modification are still on the minds of scientists around the world. Here we provide a review of the existing literature on the major critical aspects of the extracorporeal photopheresis technology as well as information on possible ways of modifying the method, the current understanding of its mechanism of effectiveness, the use in various diseases and pathological conditions and a list of possible side effects.

Key words: photopheresis, extracorporeal photopheresis, photochemotherapy, PUVA therapy

Kumukova I.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 159–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.11.2022

Accepted 13.01.2023

Correspondence:

Irina B. Kumukova, Cand. Med. Sci., a researcher at the Department of Treatment and Prophylaxis Optimization for HSCT complications of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of Transfusion Unit at Kommunarka Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health of Moscow
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: irina.kumukova@fccho-moscow.ru

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), или экстракорпоральная фотохимиотерапия/фотоиммунотерапия, – это метод аутологичной клеточной терапии, при котором проводится сепарация мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) посредством лейкофереза с последующим облучением клеточного продукта ультрафиолетом (УФ) спектра А (УФА) в присутствии фотосенсибилизатора, в качестве которого используется 8-метоксипсорален (8-МОП). Полученный продукт вновь вводится пациенту.

В своем современном исполнении ЭКФ представляет собой многоэтапный процесс, который в зависимости от модификаций выполняется в «едином контуре» либо каждый этап может быть разделен с применением определенного оборудования.

В данной статье представлен обзор литературных данных, характеризующих разработку метода ЭКФ,

его модификации, критические технические параметры процедуры, обеспечивающие доказанную клиническую эффективность терапии, а также клиническое применение при различных заболеваниях и патологических состояниях.

История возникновения и развития метода

Метод был разработан как модификация PUVA-терапии (psoralen + UVA) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ), которая на тот момент уже успела продемонстрировать свою эффективность для локальных очагов опухоли [1], однако повышала риск плоскоклеточного рака кожи [2]. Автором метода является профессор Йельского университета Ричард Эдельсон. Он вместе со своей командой преследовал цель устранения злокачественных Т-лимфоцитов с сохранением нормального компартмента Т-клеток [3]. Для достижения данной цели

были проведены эксперименты с введением фототоксического химического пирена в липосомы, покрытые моноклональными антителами против CD4⁺ [4]. Активация фотовозбудимого пирена избирательно уничтожает злокачественные Т-клетки. Прежде чем вводить эти липосомы пациентам исследователи попытались повысить вероятность длительного клинического ответа путем экстракорпорального снижения опухолевой нагрузки с помощью процедуры, которую мы теперь называем ЭКФ. Для выполнения этого циторедуктивного этапа был разработан метод повышения эффективности истощения опухолевых клеток посредством лейкофереза: комбинация лейкофереза с другим фотоактивным препаратом – 8-МОП [4].

8-МОП обладает способностью интеркалировать между парами оснований ДНК, и под воздействием УФ происходит сшивание с ДНК, а также реакции образования моноаддукта и фотоокисления [5]. Фотореакции с белками и липидами также могут отчасти объяснять иммунологические эффекты ЭКФ [6, 7]. Псоралены лучше всего поглощают УФ-излучение длин волн 320–400 нм, т. е. спектра А [8]. УФА активирует 8-МОП, что приводит к перекрестному сшиванию пиримидиновых оснований ДНК, вызывает апоптоз обработанных лимфоцитов [9]. Максимальное образование связей обнаружено при воздействии УФ-излучения длиной волны 346 нм, что приводит к наибольшему количеству фотоаддуктов с пиримидиновыми основаниями и ингибированию синтеза новой ДНК в лимфоцитах человека [8, 9].

Для оценки адекватности обработки мононуклеаров, необходимой для достижения биологического эффекта ЭКФ, разработана пропорция, включающая концентрацию псоралена (нг/мл) и энергию УФ-облучения (Дж/см²) [10]. Для определения необходимой энергии воздействия УФ и дозы 8-МОП были использованы косвенные измерения биологического эффекта: индуцированная фитогемагглютинином (ФГА) пролиферация лимфоцитов и реактивность в смешанной культуре лимфоцитов [9, 10]. ФГА-индуцированная пролиферация лимфоцитов полностью подавляется (менее 10% пролиферирующих лимфоцитов в сравнении с необработанными клетками), когда значение произведения концентрации псоралена (нг/мл) и энергии УФ (Дж/см²) превышает 50. В этих условиях мононуклеарные клетки сохраняют свою способность стимулировать аллогенные лимфоциты в реакции смешанных лимфоцитов. Эта способность снижается до 75% от нормы, когда значение произведения составляет более 400, и прекращается при значении более 1000. Эти данные были получены при оценке мононуклеаров, полученных из периферической крови. В условиях клинической практики возможна значительная примесь эритроцитов в обрабатываемом клеточном продукте, что является крити-

ческим фактором для УФ-облучения. Следовательно, в зависимости от гематокрита требуются более высокие дозы энергии УФ для получения того же количества фотоаддуктов и такого же ингибирования пролиферации лимфоцитов [11]. Титрование связывания 8-МОП привело к возможности достижения апоптоза лимфоцитов и выживания моноцитов, что, как станет известно намного позже, является ключом к клиническому успеху ЭКФ [9]. Помимо обеспечения достаточной концентрации фотосенсибилизатора очень важным для достижения эффективности процедуры является создание условий для проникновения УФ в клеточный продукт. В этих целях аппарат для ЭКФ был смоделирован таким образом, что поток мононуклеаров, подвергаемый УФ-облучению, проходит через щель толщиной 1,4 мм между 2 прозрачными пластинами со скоростью 100 мл/мин [3, 11].

Стандартная процедура ЭКФ, разработанная Р. Эдельсоном, состояла из 4 этапов [3]:

1) пациент получал перорально 8-МОП в дозе 0,6 мг/кг за 2 ч до лейкофереза;

2) лейкоферез выполнялся с помощью сепаратора прерывистого действия (UVAR, Therakos, West Chester, PA, США). Каждая процедура включала 6 циклов сбора мононуклеаров, что позволяло собрать 240 мл клеточного продукта. Также во время афереза проводился сбор 300 мл плазмы. Далее полученные концентрат мононуклеаров, аутологичную плазму и 200 мл физиологического раствора объединяли. Конечный продукт (740 мл) имел средний гематокрит 4%;

3) УФ-облучение также выполнялось с помощью аппарата UVAR через одноразовую стерильную кассету. Облучение начиналось до того, как будут собраны все клетки. Широкополосная флуоресцентная лампа в системе UVAR имела максимальный пик около 350 нм, что близко к оптимальной длине волны 346 нм [11];

4) после облучения выполнялась реинфузия обработанного клеточного продукта пациенту.

Первоначально целью исследователей было доказать безопасность этого метода циторедукции опухоли. Опасения исследователей были связаны с возможным риском синдрома лизиса опухоли из-за внутривенной реинфузии лимфоцитов, подверженных апоптозу. Однако исключительно из-за постепенного апоптоза, вызванного 8-МОП, эти опасения не оправдались [12].

Изначально при ЭКФ пациенты получали 8-МОП перорально за 2 ч до лейкофереза. Однако было выявлено, что абсорбция 8-МОП при пероральном приеме чрезвычайно вариабельна (концентрация в сыворотке от 0 до 500 нг/мл), что создавало предпосылки для неэффективности применения метода [13, 14].

Для самой процедуры ЭКФ был разработан сепаратор UVAR, в котором в одномоментной процедуре проводился сбор мононуклеаров, их фотообра-

ботка и реинфузия пациенту. Процесс лейкофереза в данном аппарате сопровождался значительной примесью эритроцитов, которые поглощают УФ и, соответственно, препятствуют УФ-облучению [8]. Также существенным недостатком аппарата являлась разнородность экспозиционной дозы УФ-облучения: диапазон облучения для отдельных клеток составлял от 90 до 180 мин [8].

Учитывая данные недостатки, были разработаны вторая и третья генерации аппарата: Therakos UVAR XTS (Therakos, Raritan, NJ) и более новая Therakos CellEx (Therakos, Raritan, NJ) [15]. В данных модификациях лейкоциты сепарируются в контейнер для сбора, затем внутри аппарата происходит добавление 8-МОП непосредственно в продукт лейкофереза для последующего УФ-облучения [16]. В системе Therakos UVAR XTS используется одноигольный венозный доступ, таким образом, процесс лейкофереза происходит прерывистым потоком. Система Therakos CellEx обеспечивает непрерывный поток, при этом лейкоферез может выполняться через одноигольный или двухигольный доступы [15].

Современные модификации метода

Помимо стандартного метода ЭКФ, проводимого с использованием одного сепаратора для выполнения всех этапов процедуры, была разработана альтернативная методика с раздельным выполнением каждого этапа [8]. Первый метод позже будут называть online (inline) ЭКФ, а второй – offline ЭКФ.

В 1994 г. G. Andreu и соавт. предложили модифицированный метод ЭКФ, в котором лейкоферез и фотообработка были разделены. Лейкоферез выполнялся на аппарате Spectra (Cobe, Denver, CO, США), что позволяло обеспечить получение концентрата высокообогащенных мононуклеарных клеток в небольшом объеме – 100–150 мл. Затем перед облучением концентрат мононуклеарных клеток разбавляют физиологическим раствором до необходимого объема и гематокрита менее 2%. 8-МОП в водорастворимой форме добавляли к клеточному концентрату до конечной концентрации 200 нг/мл. Концентрат клеток переносили в контейнер из этиленвинилацетата (Macopharma, Tourcoing, Франция). Для обеспечения эффективного облучения был необходим подбор не только правильного материала, из которого создан контейнер для облучения, но и большая площадь облучаемой поверхности контейнера, обеспечивающая распределение клеточного продукта тонким слоем для создания условий проницаемости УФ. С помощью аппарата UV-MATIC (Vilber Lourmat, Марн-ла-Валле, Франция) УФ-облучение проводилось в дозе 2 Дж/см² в течение 20 мин. В процессе облучения клеточный продукт подвергается постоянному горизонталь-

ному вращению (60 об/мин), при этом его толщина поддерживается менее 3 мм с помощью 2 кварцевых пластин. Затем проводилась реинфузия мононуклеаров пациенту. Изучение эффекта фотообработки выявило снижение ФГА-стимулированной пролиферации лимфоцитов, реакции в смешанной культуре и способности стимулировать аллогенные клетки до уровней, сопоставимых с эталонным методом ЭКФ. Данный метод позволял собирать большее количество лейкоцитов, особенно мононуклеарной фракции, за меньшее время [8].

В современных условиях при выполнении offline ЭКФ лейкоферез проводят на любом аппарате, который может сепарировать мононуклеары с достаточной селективностью. Далее полученную фракцию клеток переносят в контейнер для УФ-облучения, вводят фотосенсибилизатор 8-МОП в дозе 20 мкг/мл и проводят облучение УФ в дозе 2 Дж/см² [8].

Результаты исследований показывают, что оба типа ЭКФ (online и offline) приводят к схожим клиническим результатам, позволяя предположить, что кривые «доза–эффект», связывающие внутренние переменные ЭКФ, аналогичны [17].

Существуют указания, что ЭКФ эффективен только в том случае, когда определенное количество клеток-мишеней присутствует в клеточном концентрате во время облучения. И считается, что чем больше клеток собрано для облучения, тем выше эффективность метода [18]. Собственно, именно поэтому одним из обязательных этапов ЭКФ является лейкоферез. Однако именно необходимость применения лейкофереза является основным фактором, ограничивающим использование ЭКФ: наличие противопоказаний и технических сложностей, ассоциированных с лейкоферезом, нередко приводит к тому, что приходится отказывать пациенту в предоставлении данного метода лечения. Поэтому уже на протяжении более 20 лет изучаются попытки выполнения ЭКФ без применения лейкофереза.

H. Hackstein и соавт. разработали метод выполнения ЭКФ, используя для выделения мононуклеаров эксфузию дозы цельной крови из расчета 5–8 мл/кг массы тела и назвали методику мини-ЭКФ. Из полученной дозы цельной крови выделяли лейкоцит-содержащий слой, доводили параметры клеточного продукта до показателей, необходимых для облучения, добавляли 8-МОП, облучали УФА. Обработанный клеточный продукт и выделенные эритроциты переливали пациенту. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что применение метода мини-ЭКФ вызывало апоптоз лейкоцитов, подавляло CD3/CD28-индуцированную и ФГА-стимулированную пролиферацию лимфоцитов на 85–90% [19]. Авторы метода мини-ЭКФ продемонстрировали эффективные результаты лечения пациентов с острой и хрониче-

ской реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [20].

Механизм действия и клиническое применение

Несмотря на то, что метод применяется уже более 30 лет, механизм лечебного эффекта до сих пор является предметом дискуссий. ЭКФ способен реализовывать два, на первый взгляд, противоположных направления терапии: иммунизирующую и повышающую толерантность [21]. Современные научные знания позволяют предполагать, что терапевтический эффект ЭКФ основан на дендритных клетках (ДК), эта гипотеза поддерживается автором метода R. Edelson [21]. ДК представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки, необходимые для инициации ответов наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, а также для регуляции адаптивного иммунитета [22]. Результаты многих исследований подтверждают центральную роль ДК в обеспечении механизма действия ЭКФ [12, 23–25]. Множество исследований, проведенных на моделях животных и людях, показали, что ЭКФ индуцирует антиген-специфический иммунный ответ и толерантность, процессы, инициаторами которых являются ДК [12, 24–26]. Фактически последние достижения демонстрируют, что ЭКФ запускает *ex vivo* дифференцировку моноцитов в ДК аналогично тому, как это происходит в организме в физиологических условиях [26–29].

Было продемонстрировано, что отсутствие в системе таких переменных, как моноциты, физиологического количества функциональных тромбоцитов, подверженных апоптозу опухолевых клеток и необходимости обработки клеток в камере трансиммунизации приводит к отсутствию терапевтической противоопухолевой эффективности метода [25]. Нарушение активности или недостаток NK-клеток, CD4⁺ или CD8⁺ Т-клеток будет влиять на эффективность ЭКФ [25]. Благодаря современным знаниям разрабатываются попытки установить предпочтительную методологию для оптимизации и увеличения количества функциональных физиологических ДК с помощью ЭКФ таким образом, чтобы усилить ответы Т-клеток *in vivo* в отношении как иммунитета, так и толерантности. В литературе режим иммунизации при ЭКФ называют трансиммунизацией, а толерогенный режим – транстолеризацией [25].

Растущее понимание механизма ЭКФ ведет к распространению исследований, направленных на настраивание иммунологической направленности ЭКФ для улучшения клинических результатов лечения [21].

ЭКФ является методом лечения с высоким потенциалом применения за счет реализации иммуномодулирующего эффекта. Дальнейшее описание показаний к применению ЭКФ проводится в соответствии с категорией и степенью (Grade) рекомендаций,

Таблица

Применение ЭКФ в соответствии с категорией и степенью рекомендаций, установленными ASFA, 8-е издание, 2019 г. [30]

Table

The use of extracorporeal photopheresis (ECP) in accordance with the category and grade of recommendations developed by the American Society for Apheresis, 8th edition, 2019 [30]

Нозология Entity	Категория Category	Степень Grade
Атопический дерматит Atopic dermatitis	III	2A
КТКЛ: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): эритродермическая форма – грибовидный микоз/синдром Сезари Erythrodermic CTCL – mycosis fungoides/ Sézary syndrome	I	1B
неэритродермическая форма non – erythrodermic CTCL	III	2C
РТПХ: Graft-versus-host disease: острая acute	II	1C
хроническая chronic	II	1B
Болезнь Крона Crohn's disease	III	2C
Нефрогенный системный склероз Nephrogenic systemic sclerosis	III	2C
Вульгарная пузырчатка Pemphigus vulgaris	III	2C
Псориаз Psoriasis	III	2B
Склеродермия Sclerodermia	III	2A
Трансплантация сердца: Heart transplant: клеточное/рецидивирующее отторжение cellular/recurrent rejection	II	1B
профилактика отторжения rejection prophylaxis	II	2A
Трансплантация печени: Liver transplant: острое отторжение/редукция иммуносупрессии acute rejection/immunosuppression reduction	III	2B
десенсибилизация при ABO- несовместимости desensitization in cases of ABO incompatibility	III	2C
Трансплантация легких: синдром облитерирующего бронхолита Lung transplant: bronchiolitis obliterans syndrome	II	1C
Дерматомиозит/полимиозит Dermatomyositis/ polymyositis	IV	2C

установленными American Society for Apheresis (ASFA), 8-е издание, 2019 г. (таблица) [30].

При атопическом дерматите ЭКФ используется в качестве нетоксичной и неиммуносупрессивной альтернативы для пациентов с тяжелой формой заболевания, не ответивших на терапию первой и/или второй линии [30].

В настоящее время ЭКФ не рекомендуется при типах КТКЛ, не сопровождающихся эритродермией, поскольку считается, что для эффективности ЭКФ требуется вовлечение крови. Тем не менее есть рекомендации применения ЭКФ в качестве варианта лечения рефрактерного заболевания на ранней стадии. ЭКФ для лечения КТКЛ можно комбинировать с системной тера-

пией (ретиноиды и интерфероны) для лучшего ответа [30].

По сообщениям, общая частота ответа стероид-резистентной острой РТПХ на ЭКФ колеблется от 52 до 100%: с ответами в 66–100% случаев поражения кожи, 40–83% – желудочно-кишечного тракта и 27–71% печени. Систематический обзор данных по лечению хронической РТПХ с помощью ЭКФ показал, что суммарная частота ответов для кожи, печени, глаз, полости рта, легких, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата составила 74%, 68%, 60%, 72%, 48%, 53% и 64% соответственно. Кроме того, следует отметить, что стероидсберегающий эффект ЭКФ проявляется даже при отсутствии улучшения состояния органов и, следовательно, улучшает качество жизни [30].

Нефрогенный системный склероз в большинстве случаев имеет хроническое прогрессирующее течение с общей летальностью до 30%. В подгруппе больных с восстановленной функцией почек заболевание может уходить в ремиссию. Определенного лечения кроме восстановления функции почек не существует. ЭКФ относится к одному из альтернативных методов лечения наряду с применением внутривенного иммуноглобулина, алефацепта, пентоксифиллина, мезилата иматиниба и др. [30].

Клинический ответ на ЭКФ при вульгарной пузырчатке наблюдался после 2–7 циклов. В одном отчете сообщалось о 100% клиническом ответе со снижением титра аутоантител, период наблюдения составил 4–51 мес. Заболевание было контролируемым у большинства пациентов; стероиды могут быть постепенно снижены, но редко удается прекратить их прием полностью [30].

Лучшее понимание патофизиологии псориаза позволяет предположить, что для его лечения можно использовать ЭКФ. Несколько исследований показали различные ответы. ЭКФ при псориазе применялся в течение разного периода времени (2–12 нед), скорректированного в зависимости от клинической картины, а также цели лечения [30].

Было показано, что ЭКФ улучшает исход после стойкого/тяжелого отторжения трансплантата сердца. Пациенты, получающие профилактическое лечение ЭКФ после трансплантации сердца, могут иметь меньше эпизодов отторжения и инфицирования, и у них выше показатели выживаемости. Кроме того, было продемонстрировано уменьшение утолщения интимы коронарных артерий у пациентов, получавших ЭКФ, по сравнению с пациентами, получавшими только иммунодепрессанты [30].

ЭКФ может использоваться для десенсибилизации в условиях ABO-несовместимой трансплантации печени, профилактики и лечения отторжения и

в качестве замены традиционной иммуносупрессии. Также ЭКФ назначали в раннем посттрансплантационном периоде в качестве профилактики отторжения у пациентов с высоким риском токсичности, индуцированной ингибитором кальциневрина, что позволяет позднее ввести традиционную иммуносупрессию. ЭКФ использовался для снижения иммуносупрессии у пациентов с гепатитом С и острым отторжением, подтвержденным биопсией, наряду с противовирусной терапией.

ЭКФ продемонстрировал положительный эффект при рефрактерном синдроме облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких. Кроме того, ЭКФ может быть эффективен у пациентов с персистирующим острым отторжением и ранним синдромом облитерирующего бронхиолита, предотвращая тем самым дальнейшую потерю легочной функции. Если при применении ЭКФ происходит клиническая стабилизация, может потребоваться длительный курс для поддержания клинического ответа. В случае анти-тело-опосредованного отторжения ЭКФ может быть отменен после прекращения отторжения или при отсутствии ответа.

Терапия первой линии при болезни Крона включает противовоспалительные средства, стероиды и иммунодепрессанты. Опубликовано 2 клинических исследования, предоставляющих данные, что ЭКФ может способствовать ремиссии у части пациентов с болезнью Крона и непереносимостью стероидов и/или иммунодепрессантов.

По поводу эффективности ЭКФ для лечения склеродермии существуют разрозненные данные. Сроки и показания для ЭКФ при лечении системной склеродермии точно не установлены. Две процедуры в неделю каждые 4–6 нед в течение 6–12 мес – наиболее часто применявшаяся схема [30].

Имеются единичные случаи применения ЭКФ для лечения дерматомиозита и полимиозита, его эффективность не подтверждена.

Побочные эффекты и потенциальные осложнения

По литературным данным, частота побочных эффектов процедуры составляет менее 1% [31]. ЭКФ у пациентов в соматически стабильном статусе без декомпенсации органов и систем, как правило, не сопровождается тяжелыми осложнениями.

Основные побочные эффекты процедур ЭКФ в большинстве случаев связаны с проведением лейкофереза: таким образом, подход к таким осложнениям должен соответствовать стандартным операционным процедурам для лечения осложнений, связанных с терапевтическим аферезом.

Как и перед началом терапевтического афереза любого назначения, при ЭКФ необходимо прекратить

прием препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [32, 33].

Наиболее распространенные побочные эффекты, такие как тошнота, лихорадка или головная боль, встречаются редко и, как правило, имеют легкое течение. Во время забора клеток может возникнуть транзиторная гипотензия (особенно при использовании сепараторов с прерывистым потоком у пациентов с низкой массой тела) [34, 35].

Парестезии, связанные с цитратом, обычно успешно контролируются внутривенными препаратами кальция. Могут возникнуть инфекции и тромботические осложнения, связанные с венозным катетером, анемия и/или тромбоцитопения, индуцированные процедурами ЭКФ, могут потребовать переливания соответствующих компонентов крови [34, 35].

U.M. Peterseim и соавт. проанализировали хромосомные аномалии в лимфоцитах, полученных от пациентов до и после фотофереза, и не обнаружили доказательств мутагенности: повышенные уровни разрывов и транслокаций были устранены через 72 ч после обработки [36]. В целом стоит помнить о данном риске, поскольку метод оказывает влияние на структуру ДНК.

8-МОП может фотомодифицировать различные биомакромолекулы, включая белки. Возможным эффектом модификации белков может быть индукция фотоаллергии [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭКФ является методом, разработанным эмпирически, и потенциал его терапевтического приме-

нения еще не раскрыт полностью. ЭКФ является привлекательным методом для лечения различных заболеваний, в патогенезе которых основную роль занимает дисрегуляция иммунной системы. Однако техническая сложность, требования к переносимости процедуры в связи с необходимостью проведения лейкофереза, стоимость процедуры, доступность зарегистрированных аппаратов и лекарственных форм создают сложности для применения метода в клинической практике. Тем не менее желание увеличить доступность метода для пациента путем внедрения его модификаций должна оцениваться критически. Любая модификация технологического процесса должна проходить все этапы лабораторного и клинического исследования до внедрения в практику. Стоит отметить, что тот эффект, который ожидается от ЭКФ, реализуется именно при применении технологии в неизменном виде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kumukova I.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Trakhtman P.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Литература

1. Gilchrist B.A. Methoxsalen photochemotherapy for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (4): 663–7.
2. Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D., Reizner G.T., Kumm R.C., Cripps D.J. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (2 Pt 1): 173–7. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70021-7
3. Edelson R., Berger C., Gasparro F., Jegasothy B., Heald P., Wintroub B., et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316 (6): 297–303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603
4. Yemul S., Berger C., Estabrook A., Suarez S., Edelson R., Bayley H. Selective killing of T lymphocytes by phototoxic liposomes. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 246–50.
5. Gasparro F.P., Psoralen Photochemistry. In Gasparro F.P. (ed.), *Extracorporeal Photochemotherapy: Clinical Aspects and the Molecular Basis for Efficacy*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1994. Pp. 13–36.
6. Honig B., Morison W.L., Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 775–90.
7. Dall'Acqua F., Vedaldi D., Baccichetti F., Bordin F. Photochemotherapy of skin diseases: comparative studies of the photochemical and photobiological properties of various mono- and bifunctional agents. *Farmaco Sci* 1981; 36: 519–24.
8. Andreu G., Leon A., Heshmati F., Tod M., Menkes C.J., Baudelot J., Laroche L. Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci* 1994; 15 (4): 443–54. DOI: 10.1016/0955-3886(94)90178-3
9. Gasparro F.P., Berger C.L., Edelson R.L. Effect of monochromatic UVA light and 8-methoxypsoralen on human lymphocyte response to mitogen. *Photodermatol* 1984; 1 (1): 10–7.
10. Gasparro F.P., Dall'Amico R., Goldminz D., Simmons E., Weingold D.

- Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 579–93.
11. Lee K.H., Garro J. Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 621–8.
 12. Edelson R.L. Mechanistic insights into extracorporeal photochemotherapy: efficient induction of monocyte-to-dendritic cell maturation. *Transfus Apher Sci* 2014; 50 (3): 322–9. DOI: 10.1016/j.transci.2013.07.031.
 13. Stolk L.M.L., Siddiqui A.H., Cormane R.H., Van Zwieten P.A. Pharmacokinetics and biopharmaceutics of psoralens. *Pharmacy Znt* 1986; October: 259–62.
 14. Heald P.W., Perez M.I., Gasparro F.P. Dosage guidelines: extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Archs Dermatol* 1990; 126: 1369.
 15. Bisaccia E., Vonderheld E.C., Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2009; 161: 167–9.
 16. Xia C.Q., Campbell K.A., Clare-Salzler M.J. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14 (4): 338–43. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32832ce943
 17. Santella R., Dharmaraja N., Gasparro F., Edelson R. Monoclonal antibodies to DNA modified by 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 2533–44.
 18. Schreiner T., Gaczowski A., Scharfetter-Kochanek K., Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A report of 3 cases. *Transfus Apher Sci* 2005; 32 (2): 197–203.
 19. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., Reiter A., Bein G., Woessmann W. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion* 2009; 49 (11): 2366–73. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02289.x
 20. Hackstein H., Amoros J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion* 2014; 54 (8): 2022–7. DOI: 10.1111/trf.12596
 21. Edelson R., Wu Y., Schneiderman J. American council on ECP (ACE): Why now? *J Clin Apher* 2018; 33 (4): 464–8. DOI: 10.1002/jca.21627
 22. Han P., Hanlon D., Sobolev O., Chaudhury R., Edelson R.L. *Ex vivo* dendritic cell generation-A critical comparison of current approaches. *Int Rev Cell Mol Biol* 2019; 349: 251–307. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.10.003
 23. Perez M., Berger C., Yamane Y., John L., Laroche L., Edelson R. Inhibition of anti-skin allograft immunity induced by infusions with photoinactivated effector T lymphocytes – the congenic model. *Transplantation* 1991; 51: 1283–9.
 24. Wei B.M., Hanlon D., Khalil D., Han P., Tatsuno K., Sobolev O., Edelson R.L. Extracorporeal Photochemotherapy: Mechanistic Insights Driving Recent Advances and Future Directions. *Yale J Biol Med* 2020; 93 (1): 145–59.
 25. Ventura A., Vassall A., Yurter A., Robinson E., Filler R., Hanlon D., et al. Novel Protocol for Generating Physiologic Immunogenic Dendritic Cells. *J Vis Exp* 2019; (147). DOI: 10.3791/59370
 26. Ventura A., Vassall A., Robinson E., Filler R., Hanlon D., Meeth K., et al. Extracorporeal Photochemotherapy Drives Monocyte-to-Dendritic Cell Maturation to Induce Anticancer Immunity. *Cancer Res* 2018; 78: 4045–58.
 27. Durazzo T.S., Tigelaar R.E., Filler R., Hayday A., Girardi M., Edelson R.L. Induction of monocyte-to-dendritic cell maturation by extracorporeal photochemotherapy: initiation via direct platelet signaling. *Transfus Apheresis Sci* 2014; 50 (3): 370–8. DOI: 10.1016/j.transci.2013.11.008
 28. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., Mane S., Lewis J., Filler R., et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood* 2010; 116: 4838–47.
 29. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., Morita A., Peritt D., Schwarz T. Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction T regulatory cells. *J Immunol* 2008; 181: 5956–62.
 30. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquilino N., Balogun R.A., Klingel R., Meyer E., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34 (3): 171–354. DOI: 10.1002/jca.21705
 31. Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (7): 757–60. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03475.x
 32. Perkins K.A. Contraindication of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for patients receiving therapeutic plasma exchanges. *Nephrol Nurs J* 2008; 35 (6): 571–4; quiz 575.
 33. Schwarzbeck A., Wittenmeier K.W., Hällfritzsch U. Anaphylactoid reactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors and extracorporeal hemotherapy. *Nephron* 1993; 65 (3): 499–500. DOI: 10.1159/000187550
 34. Pierelli L., Perseghin P., Marchetti M., Messina C., Perotti C., Mazzoni A., et al.; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2013; 53 (10): 2340–52. DOI: 10.1111/trf.12059
 35. Greinix H.T., Volc-Platzter B., Rabitsch W., Gmeinhardt B., Guevara-Pineda C., Kalhs P., et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92: 3098–104.
 36. Peterseim U.M., Kuster W., Gebauer H.J., Meschig R., Plewig G. Cytogenic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 81–5.
 37. Van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen G.M. Photopheresis; the risk of photoallergy. *J Photochem Photobiol B* 1996; 34 (2–3): 225–8. DOI: 10.1016/1011-1344(95)07277-2

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 22.03.2023
Принята к печати 17.04.2023

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич,
академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexrum47@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

Патогенез, лечение и профилактика заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна–Барр

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Изучение заболеваний, ассоциированных с вирусами семейства *Herpesviridae*, является важной научно-практической проблемой медицины в связи со специфической тропностью вирусов к клеткам иммунной системы, пожизненной персистенцией в клетках-мишенях человека, способностью вируса к реактивации и широким диапазоном клинических форм заболеваний. Вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), или вирус герпеса человека 4-го типа, отличается от других вирусов семейства *Herpesviridae* тропностью к В-лимфоцитам и клеткам эпителия слизистых, способностью помимо продуктивной формы инфекции, какой является инфекционный мононуклеоз, проявлять различные варианты латентного состояния в клетках, вызывать доброкачественную и злокачественную трансформацию клеток иммунной системы (гемобластозы) и слизистых (рак полости рта и желудка). С онкогенными последствиями персистенции EBV связана основная часть из 200 000 смертей в год в мире. Кроме того, EBV ассоциирован с группой аутоиммунных расстройств, таких как рассеянный склероз и вторичные иммунодефициты, сопровождающие инфекции иммунной системы. Механизмы, определяющие взаимодействие EBV и клеток человека в индукции опухолей, являются точкой развития фундаментальной вирусологии, онкологии и медицины в целом. Самым сложным является взаимодействие EBV с клеточными мишенями в системе «мать–плод–ребенок». Неизбежность встречи с вирусом и отдаленных результатов этой встречи определяется временем и путями заражения матери и ребенка, наличием врожденных факторов иммунной защиты, генетикой и молекулярными механизмами латентности вируса. Новые научные данные, полученные в последние годы, позволяют установить контроль за эволюцией взаимоотношений EBV и хозяина, а также наметить перспективные опции лечения и профилактики ранее неизлечимых заболеваний, ассоциированных с EBV.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, семейство герпесвирусов, иммунная система, генетика, латентное течение

Румянцев А.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 166–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 22.03.2023
Accepted 17.04.2023

Pathogenesis, treatment and prevention of diseases caused by Epstein–Barr virus

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Alexander G. Rumyantsev,
Member of the RAS, Dr. Med. Sci.,
Professor, Academic Supervisor
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: alexrum47@mail.ru

Studying diseases associated with viruses belonging to the family of *Herpesviridae* is an important challenge for medical researchers and clinicians because of the specific tropism of herpesviruses for immune cells, life-long persistence in human target cells, the ability to reactivate and the potential to cause a wide variety of clinical manifestations. Unlike other members of *Herpesviridae*, Epstein–Barr virus (EBV), also known as human herpes 4, displays tropism for B cells and mucosal epithelial cells, has the capacity to cause not only productive infection (infectious mononucleosis), but also establish various types of latency in cells, causes benign and malignant transformation of immune system cells (hemoblastoses) and mucosal epithelial cells (oral cavity cancer and gastric cancer). EBV causes 200 000 deaths worldwide every year, the majority of which are attributable to cancers associated with EBV persistence. Moreover, EBV is associated with a group of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis, and secondary immunodeficiencies occurring in patients with infection of immune system cells. Mechanisms of the interaction between EBV and human cells implicated in cancer induction should be a focus of further research in fundamental virology, oncology and medicine as a whole. The interactions between EBV and target cells in mother–fetus–child system appear to be the most complicated. The inevitability of facing the virus and associated long-term consequences is determined by the time and mode of mother–to–child transmission of EBV, the presence of innate immune defense factors, genetics and molecular mechanisms of EBV latency. Recent scientific insights allow us to establish control over the evolution of EBV interactions with its host and to identify promising approaches to the prevention and treatment of previously incurable diseases associated with EBV.

Key words: Epstein–Barr virus, herpesvirus family, immune system, genetics, latent course

Rumyantsev A.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 166–74.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-166-174

Вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), также известный как вирус герпеса человека 4-го типа, входит в число 7 онкогенных вирусов человека. В эту группу входят ДНК-ви-

русы: вирус герпеса человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши, вирус папилломы человека, вирус гепатита В, полиомавирус клеток Меркеля и РНК вирусы: Т-лимфотропный вирус

человека 1-го типа и вирус гепатита С. Они отличаются друг от друга, но их объединяет способность к латентному, по существу, пожизненному сохранению в клетках-хозяевах, репликации и реактивации при генетических (первичных) и приобретенных (вторичных) иммунодефицитах, а также наличие специальных механизмов ускользания инфицированных клеток из-под иммунного надзора хозяина [1].

EBV впервые был обнаружен Эпштейном, Ахонгом и Барром в 1964 г. [2], которые выделили его из клеток опухоли большого лимфомой Беркитта (Burkitt's lymphoma, BL). С тех пор стало очевидно, что EBV обнаруживают у более 95% взрослого населения, вирус чаще всего инфицирует детей, подростков и женщин фертильного возраста. Первичная инфекция, как правило, протекает бессимптомно. У подростков с диагностированным инфекционным мононуклеозом установлен факт перорального заражения через слюну. Длительность инкубационного периода составляет от 30 до 50 дней, заразность от последних дней инкубационного периода – до 6–18 мес и сохранность вируса в течение всей жизни человека, который и поддерживает постоянный иммунитет хозяина [3, 4]. Что происходит у большинства зараженных EBV, у которых клинические симптомы отсутствуют? Каков жизненный цикл вируса в организме человека? Какие клетки человека являются мишенями для вируса? Каков патогенез латентной и литической инфекции? Как осуществляется трансформация клеток-мишеней в опухолевые клетки? Эти и другие вопросы не разрешены и подчеркивают необходимость изучения взаимодействия EBV и хозяина, чтобы помочь в разработке EBV-специфических методов лечения рака, контроле поликлональной и моноклональной пролиферации клеток-мишеней при реактивации EBV, например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или органной трансплантации. Представленный обзор включает оценку жизненного цикла EBV и его связи с различными типами доброкачественных и злокачественных новообразований (ЗНО), а также возможные терапевтические опции для рака EBV⁺, отличающиеся от стратегии лечения ЗНО EBV⁻.

Заражение и механизмы персистенции вируса Эпштейна–Барр

В руководствах по инфекционным заболеваниям обсуждается исключительно воздушно-капельный путь заражения EBV, хотя доказано, что он может передаваться половым путем, трансплацентарно, а также через любые человеческие жидкости (кровь и ее компоненты, слюна, пот, мокрота, женское молоко, кал и т. д.). Поскольку обсуждается и гаметный тип

передачи инфекции от матери плоду, то показатель 95% зараженной популяции условный и зависит от возраста обследуемых. Описанный путь первичного внедрения вируса через эпителий слизистых (исключая гаметный, трансплацентарный, трансмиссивный и раневой пути заражения) не объясняет длительность инкубационного периода, тем более, что на эпителиальных клетках нет специфических рецепторов входа вируса, таких как белок рецептора комплемента 2-го типа, имеющихся на В-лимфоцитах, причем HLA II класса в этих случаях может действовать как ко-рецептор, обеспечивающий взаимодействие между ним и вирусным гликопротеином gp350. Этот путь заражения описан исключительно для В-лимфоцитов [5]. Есть 2 объяснения феномена длительного инкубационного периода. Первый – промежуточное участие микрофлоры как слизистого резерва вируса, обеспечивающей первичный доступ к В-лимфоцитам, а затем поражающей эндотелиальные клетки. Второй – через идентифицированный рецептор эфрина A2, обеспечивающий проникновение в эпителиальные клетки благодаря гликопротеидам gH/gL и gB [6]. Что касается других клеток иммунной системы – Т и NK, механизмы входа EBV обсуждаются.

Опуская споры о первенстве клеток-мишеней в заражении человека, важно подчеркнуть, что EBV имеет двухфазный жизненный цикл, включающий латентную и литическую (репликационную) фазы. После проникновения в В-клетки вирусный геном сохраняется в ядре в виде кольцевой эписомы, экспрессирующей гены, которые способствуют выживанию инфицированной клетки хозяина и обеспечивают пожизненную бессимптомную латентную программу [7]. На этой стадии эписома EBV реплицируется в ДНК-полимеразой клетки хозяина [8]. В зависимости от того, какой из 8 латентных генов экспрессирует EBV, выделяют 3 основные латентные программы: III, II и I/0.

Гены латентности III включают 6 нуклеарных антигенов EBV, 2 мембранных белка, малые и микро-РНК, кодируемые EBV. Клетки в этой латентной программе обладают высокой иммуногенностью и являются мишенями для EBV-специфических Т-клеток.

Латентность II имеет более ограниченную экспрессию генов EBV, что делает их менее иммуногенными. В конце концов EBV последовательно отключает экспрессию всех латентных генов, переходя в латентный период I.

У большинства людей EBV персистирует в множестве В-клеток памяти, составляющих < 0,005% лимфоцитов, без экспрессии каких-либо вирусных генов в латентном состоянии 0, что называют «истинной латентностью» [9].

ЗНО связаны с различными программами латентности EBV. Посттрансплантационные лимфопроли-

феративные заболевания и СПИД-ассоциированные лимфомы ассоциированы с латентностью III [10]. Лимфома Ходжкина (Hodgkin's lymphoma, HL), Т-, NK-клеточные лимфомы и назофарингеальная карцинома (nasopharyngeal carcinoma, NPC) ассоциированы с латентностью II [11], а LB и рак желудка (gastric cancer, GC) – с латентной программой I [12]. Связь ЗНО с латентностью 0 пока не описана.

Литическая фаза представляет неотъемлемую часть патогенеза EBV и необходима для производства потомства EBV, поддержания постоянного иммунитета и горизонтальной/вертикальной передачи вируса от хозяина к хозяину, причем переход с латентного к литическому циклу может быть как спонтанным, так и индуцированным биохимическими продуктами стрессовых реакций или химическими агентами, в том числе химиопрепаратами, используемыми для лечения ЗНО, а также анти-IgG или анти-IgM в качестве стимуляторов рецепторов В-клеток [13]. Во время литической реактивации в процессе взаимодействия с хозяином задействован полный репертуар из более 80 вирусных генов. Вирионы распространяются, используя прежде всего клетки иммунной системы (В, Т, NK и клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров), которые, в свою очередь, выполняя служебные обязанности, вызывают поражение эпителиальных клеток слизистых и способны заражать других хозяев.

Первоначально было выделено 2 типа EBV – 1 и 2. Тип 1 был распространен во всем мире (например, штаммы B95-8, СД1, Acata), тогда как тип 2 (например, AG876 и P3 HR-1) был эндемичен для стран Африки. Сегодня такое разделение утратило свое значение, так как идентифицировано более 70 различных штаммов EBV и процесс описания новых штаммов продолжается. Интересно то, что люди могут заразиться 2 штаммами и более одновременно. Полногеномное секвенирование в 2014 г. позволило выделить и расшифровать штамм EBV дикого типа B95-8, что стало эталоном для исследователей с точки зрения определения онкогенности других описанных и вновь определенных штаммов [8]. Это поможет в будущем выявлять инфицированных лиц с высоким онкогенным риском и будет способствовать разработке эффективных вакцин или, по крайней мере, методов Т-клеточной терапии против EBV.

Заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр

Инфекции, вызываемые EBV, представлены широким спектром заболеваний.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз, известный в нашей стране как болезнь Н.Ф. Филатова еще с

XIX века, – распространенное, самоизлечивающееся заболевание, представляющее собой первичную продуктивную инфекцию EBV. Он характеризуется лимфаденопатией, транзиторной лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфоцитозом в сочетании с > 10% широкоплазменных лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты), завершается выздоровлением. Лечение симптоматическое. При тяжелом течении заболевания используют глюкокортикостероиды как ингибиторы лимфопрлиферации и иммунного воспаления.

Хроническая активная EBV-инфекция

Это редкое, тяжелое и часто фатальное заболевание характеризуется высокой нагрузкой ДНК EBV (10^3 – 10^7 копий/мл), рассматривается как EBV⁺ Т- или NK-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, трансформирующееся в гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или резистентную к химиотерапии лимфому [14]. Как правило, хроническую активную EBV-инфекцию раньше лечили с использованием иммунотерапии интерфероном- α и интерлейкином-2 [15], теперь базовым компонентом терапии являются ингибиторы JAK/STAT [16].

Посттрансплантационное EBV⁺-лимфопрлиферативное заболевание

Посттрансплантационное EBV⁺-лимфопрлиферативное заболевание представляет собой тяжелую, опасную для жизни, неконтролируемую пролиферацию В-клеток после трансплантации органов и костного мозга. Основной причиной реактивации EBV при трансплантации является использование химиотерапии и/или иммунодепрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, который подавляет активность Т-клеток, в том числе и Т-EBV-специфического пула, представляя EBV возможность ухода от иммунного надзора [17]. Для этих пациентов рекомендуют профилактическое назначение ингибиторов репликации ДНК EBV, что способно снизить частоту EBV⁺-посттрансплантационных лимфопрлиферативных заболеваний.

EBV-ассоциированная лимфома

Лимфома, ассоциированная с EBV, описана у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [18].

Лимфома Беркитта

Первое заболевание в группе EBV⁺-неоплазий было описано Беркиттом в 1958 г. [19]. Выделяют 3 клинических варианта BL: эндемический (eBL), спорадический (sBL) и ассоциированный с иммунодефицитом (чаще всего с ВИЧ (ВИЧ-BL)), причем 95% eBL, 15% sBL являются EBV⁺ и только

40% ВИЧ-BL ассоциированы с EBV [20]. Вариация eBL сопровождается клиникой больших опухолевых образований лицевой области и брюшной полости, причем EBV обнаруживается во всех клетках опухоли. Новообразования хорошо поддаются лечению современной высокотехнологичной химиотерапией [21]. sBL встречаются в 10 раз реже, клинически протекают с поражением брюшной, реже грудной полостей. Результаты их лечения с использованием интенсивных протоколов химиотерапии достоверно эффективны и демонстрируют 90% выживаемость > 5 лет.

Генетика BL изучена наиболее полно [22]. Доказана транслокация протоантигена MYC в энхансерный локус рядом с геном тяжелой цепи иммуноглобулина (Ig), что вызывает экспрессию MYC. Геномная и транскриптомная характеристика BL выявила различия EBV⁺ BL и EBV⁻ BL, указывающие на то, что для EBV⁺ BL характерна более высокая мутационная нагрузка, в частности увеличение аберрантной соматической гипермутации и активации цитидиндезаминазы, увеличивающей разрывы ДНК и транслокаций MYC, а также патогенных мутаций [23]. Результаты терапии у EBV⁺ BL лучше, чем у EBV-ассоциированных опухолей.

Лимфома Ходжкина

HL представляет собой лимфатическую опухоль, состоящую из В-лимфоцитов и окруженной другими клетками (гранулема), в составе которой обнаруживаются крупные клетки Ходжкина и Березовского-Рида-Штернберга. Последние происходят из В-клеток, но не имеют маркеров их нормального фенотипа, ко-экспрессируют различные маркеры гемопоэтических клеток и аномальную активацию сигнальных путей. Достоверную связь с EBV имеют примерно 50% больных, причем преимущественно это форма с преобладанием нодулярных лимфоцитов, а не классическая HL. EBV⁺ HL проявляет латентную программу типа II, поддерживая высокие уровни белков LMP1 и LMP2A, которые, имитируя клеточные рецепторы, такие как BCR и др., необходимы для выживания и размножения клеток [24].

Рак носоглотки

NPC представляет собой уникальную форму плоскоклеточного эпителиального рака головы и шеи. Это эндемик Азии и Северной Африки, частота которого составляет до 30 случаев на 100 000 населения [25]. Около 90% клеток опухоли при NPC представляют собой недифференцированные клетки плоского эпителия, экспрессирующие EBV-генные продукты латентного типа II. Один из них – белок LMP1 – является ключевым драйвером NPC, который, в свою очередь, является маркером всех предраковых

или прединвазивных поражений носоглотки, по существу, являясь основной терапевтической мишенью этой опухоли [26]. Развитие опухоли сопровождается большим количеством соматических мутаций, в том числе мутаций, обеспечивающих активацию воспалительных путей. Плоскоклеточный рак у 20% больных имеет высокую дифференцировку (с ороговением), у 40–50% – умеренную и в остальных случаях представляет недифференцированный (лимфоэпителиальный) рак.

Плоскоклеточный рак без ороговения всегда связан с EBV, он составляет 95% опухолей ротоглотки, встречается и у детей. Развитие, как правило, бессимптомное, особенно при поражении корня языка. Первым проявлением рака корня языка и небной миндалины часто бывают метастазы в шейные лимфоузлы, гнусавость голоса и тризм. Типичны жалобы на боль при глотании с иррадиацией в ухо на больной стороне. Биопсия и иммуногистохимия позволяют исключить опухоли другого генеза. У больных NPC обычно повышен IgA к капсульным и ранним антигенам EBV. Первичную опухоль, как правило, облучают, затем используют полихимиотерапию. Оперативное вмешательство проводится при развитии рецидивов.

Рак желудка

GC является одной из основных причин смертности в структуре онкологических заболеваний, но только 10% из почти 1 млн новых случаев в мире ассоциированы с EBV. Обсуждают 2 варианта заражения EBV: вирус проникает в желудочно-кишечный тракт со слюной и напрямую поражает эпителиальные клетки желудка или он реактивируется в В-клетках желудка и инфицирует окружающие эпителиальные клетки [27]. Клетки EBV⁺ GC демонстрируют программы латентности I/II [28]. EBV⁺ GC имеет отчетливую геномную аберрацию, метилирование клеточных генов и сравнительно благоприятный прогноз по сравнению с EBV⁻ GC, что связывают с редкостью мутаций p53 при EBV-ассоциированной опухоли.

Кроме того, с EBV связывают **лейкоплакию полости рта** [29], а также **рассеянный склероз** [30]. Рассеянный склероз характеризуется атакой аутореактивных В-клеток против миелиновой оболочки нервов, причем недавние исследования показали, что антитела к белку EBV EBNA1 перекрестно реагируют с молекулой адгезии глиального белка центральной нервной системы, который экспрессируется клетками, образующими миелиновую оболочку. То есть речь идет о «нецелевой» аутоиммунной атаке иммунных клеток и антител у пациентов с рассеянным склерозом [29].

Иммунный контроль и ускользание вируса Эпштейна–Барр от иммунного ответа

Несмотря на инструменты иммунной защиты хозяина, главными из которых являются врожденный и адаптивный иммунные ответы, EBV способен сохранять латентность в инфицированных клетках-мишенях. Это свидетельствует о том, что вирус способен индуцировать механизмы ингибирования или подавления иммунных реакций хозяина, чтобы обеспечить свою персистенцию. Типичным механизмом ускользания EBV от факторов врожденного иммунитета является подавление Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), а адаптивного иммунитета – сверхэкспрессия белков контрольных точек PDL-1, IDO-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3 и VISTA, которая делает их восприимчивыми к иммунотерапии, блокирующей иммунные контрольные точки [31].

На сегодняшний день из 10 TLR ключевым для EBV является TLR9, который обычно экспрессируется на В- и плазматоидных дендритных клетках. При стимуляции TLR9 может активировать продукцию провоспалительных цитокинов и пролиферацию В-, дендритных и NK-клеток. EBV способен снижать экспрессию TLR (литический белок BGLF5 снижает экспрессию TLR9) и подавлять его функцию (белок LMP1) [32].

Адаптивные гуморальные реакции являются продуктом взаимодействия антигенов с Ig поверхности наивных В-клеток, что приводит к секреции антиген-специфических антител и презентации антигена Т-клеткам. Первичная инфекция EBV вызывает ответ IgM на комплексы вирусного капсидного антигена и раннего диффузного антигена, кодируемого BMRF1, затем включается продукция специфических IgG на различные белки (антигены) EBV. Специфические Т-клетки играют ключевую роль в определении судьбы инфицированных EBV-клеток. Оба типа клеток – и цитотоксические CD8⁺, и CD4⁺ хелперные Т-клетки – могут распознавать антигены EBV, представленные на поверхности инфицированных клеток молекулами HLA. Несмотря на выраженную инфильтрацию CD8⁺ Т-клеток EBV-ассоциированных опухолей, по сравнению с новообразованиями EBV⁻ вирус блокирует их эффект за счет подавления экспрессии HLA и создания иммуносупрессивного опухолевого микроокружения. Оно поддерживается повышенной продукцией иммуносупрессивных цитокинов и/или повышенной экспрессией молекул иммунных контрольных точек, которые вызывают истощение Т-клеток [33]. Недавние исследования выявили экспрессию PD1 в большинстве субпопуляций иммунных клеток, таких как В-, дендритные, NK-клетки и моноциты [34]. Именно связывание рецептора PD1 с родственными ему лигандами

ослабляет передачу сигналов Т-клеточных рецепторов и истощает Т-клетки. Так, физиологическое явление, служащее для защиты тканей-мишеней от гиперактивированного иммуноопосредованного повреждения, используется опухолевыми клетками для ускользания от противоопухолевого иммунного ответа хозяина. Таким образом, использование пути PD1/PD-L1 позволяет EBV-инфицированным клеткам ускользать от иммунного ответа хозяина, что относится ко всем EBV⁺-опухолям.

Перспективы терапии заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

Поскольку EBV способствует трансформации клеток-мишеней в опухоли и находится в них, он может служить терапевтической/профилактической мишенью для эрадикации новообразования. Стратегия инновационных технологий может включать противовирусные препараты против EBV; ингибиторы генных продуктов, кодируемых вирусом, например, LMP1 и EBNA; попытку искусственно индуцировать литическую форму репликации EBV с использованием пролекарств, обладающих цитотоксичностью; усиление иммунного ответа на вирусные антигены, экспрессируемые EBV-инфицированными клетками; использование активированных и генномодифицированных Т-клеток (технология CAR-T); уничтожение инфицированных клеток; использование вакцин против EBV. Существуют и другие подходы, такие как иммунотерапия контрольных точек с использованием пембролизумаба и ниволумаба.

Для EBV⁺-лимфом (BL и HL) используется обычная химиотерапия (комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом, доксорубицином, этопозидом, винкристином и глюкокортикоидами) для подавления пролиферации и вирусной латентности.

В отличие от EBV⁺-лимфом эпителиальные раки хуже поддаются лечению. При GC первой линией лечения остается хирургия (гастрэктомия). Эффективность химиотерапии спекулятивна, так как известные различия эффектов при EBV⁺ и EBV-опухолях в пользу EBV⁺-патологии имеют малые выборки для достоверного анализа. Существует надежда на комбинированную химиоиммунотерапию с использованием специфических или генномодифицированных Т-лимфоцитов.

Перспективы адаптивной иммунотерапии CAR-T-клетками были успешно продемонстрированы у пациентов с В-клеточными лейкозами и лимфомами [35]. Ее ограничением является специфичность в отношении опухолей-ассоциированных антигенов (CD19), и поскольку они могут экспрессироваться нормальными клетками, терапия приводит к неблагоприятной внеопухолевой токсичности, синдрому высвобождения цитокинов и гуморальному дефициту.

Интерес представляют CAR-T-специфические клетки к антигенам EBV, таким как LMP1 [36]. У экспериментальных животных получены обнадеживающие результаты. Трансляция этих методов лечения на людях потребует разносторонней оценки, прежде чем их можно назначить в качестве персонифицированной терапии [37].

Противовирусные препараты, такие как аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, панцикловир и их пролекарства – валацикловир, валганцикловир и фамцикловир соответственно), нуклеотидов (цидофовир) и пиррофосфата, включая фоскарнет, клинически изучены при лечении многих вирусных инфекций, но в контексте ЗНО, связанных с EBV, данных недостаточно. Доказано, что аналоги нуклеозидов ингибируют EBV *in vitro*, причем ацикловир имеет менее выраженный эффект, чем ганцикловир, но последний более токсичен. Эти препараты уменьшают уровень виремии *in vivo*, хорошо сочетаются с глюкокортикостероидами, но не влияют на продолжительность или интенсивность клинических симптомов [38].

Цидофовир помимо противовирусных свойств обладает антипролиферативным эффектом, который продемонстрирован у больных EBV⁺ NPC [39]. Теновир – новый аналог ациклического нуклеотида/нуклеотида, одобренный для лечения ВИЧ и гепатита В, имеет пролекарства, такие как дизопроксил фумарат и тенофовира алафенамид, которые биодоступны при пероральном приеме и более активны, чем перечисленные выше аналоги нуклеотидов и нуклеозидов [40]. Теновир и его пролекарства интересны тем, что они метаболизируются независимо от вирусных ферментов, а для активации применяют ферменты хозяина, что позволяет их использовать для воздействия на латентно инфицированные клетки.

Фоскарнет является аналогом пиррофосфата с широкой противовирусной активностью в отношении герпесвирусов. Точкой приложения препарата является нарушение активности ДНК-полимеразы за счет нарушения отщепления пиррофосфата от нуклеозидтрифосфата. Как и в случае с теновиром, активность фоскарнета не зависит от вирусных протеинкиназ и теоретически может оказывать воздействие на инфицированные клетки, находящиеся в латентной фазе. Имеются сообщения об эффективности фоскарнета при посттрансплантационных EBV⁺-лимфопролиферативных заболеваниях [41].

Обсуждаются терапевтические идеи и планы спровоцировать индукцию литической репликации вируса для повреждения опухолевых клеток, содержащих EBV в литическом состоянии [42]. Предполагалось, что химические индукторы будут вызывать цитотоксический эффект литических вирусных

белков, экспрессию ферментов, активирующих противовирусные пролекарства и, наконец, послужат активатором иммунной системы хозяина. В реальной клинической практике оказалось, что, во-первых, большинство индукторов могут индуцировать литический цикл в небольшом количестве клеток, во-вторых, разнообразие штаммов EBV и различные типы клеток-мишеней требуют специализации индукторов, в-третьих, химические индукторы токсичны и теоретически нельзя исключить, что химическая индукция EBV может способствовать диссеминации вируса [43].

Несмотря на разочаровывающие результаты исследования активаторов литической репликации EBV при EBV⁺-онкозаболеваниях, исследования в этой области продолжаются. Основные исследования ведутся с 2 группами индукторов – ингибиторами гистондеацетилазы, таких как бутират натрия, вальпровая кислота, вориностат, ромидепсин, и хелаторами железа (десферриоксамин (дефероксамин), десферритионин) [44, 45].

Поскольку EBV является возбудителем большого количества заболеваний, идея превентивной вакцины кажется наиболее выгодным и экономически эффективным терапевтическим подходом для лечения как инфекционного моноклеоза, так и злокачественных и аутоиммунных заболеваний, связанных с EBV. Смысл такой вакцинации в создании гуморального ответа, блокирующего заражение EBV. Учитывая, что для проникновения в клетки-мишени EBV использует белок gp350, на его основе были разработаны и апробированы вакцины-кандидаты, продемонстрировавшие низкую эффективность при продуктивной инфекции, такой как инфекционный моноклеоз [46]. Кроме того, было показано, что вакцина-кандидат против gp350 защищает от инфекции только В-клетки, но не другие клетки-мишени. В 2019 г. была разработана вакцина на основе гликопротеинов EBV gH/gL и gp42, которые связываются с HLA-DR на В-клетках, интегринами и рецепторами эфрина A2 на эпителиальных клетках [47]. Имеются разработки вакцин-кандидатов на основе наночастицы EBV gp350-ферритина и объявлено о начале I фазы их клинических исследований.

Более ранние попытки создать вакцину против EBV были предприняты после триумфального завоевания мира вакциной против ветряной оспы. Ослабленные живые вирусы, созданные для экспрессии специфических белков, помогающих вызвать иммунный ответ, рассматривались как перспективный проект для внедрения в клиническую практику. Первая вакцина против EBV была разработана в 1995 г. и испытана на людях. Это был живой рекомбинантный вирус коровьей оспы, экспрессирующий оболочечный белок EBV BLLF1/gp350 [48].

Вакцина была снята с производства из-за побочных эффектов. В 2004 г. была разработана химерная антигенная конструкция с использованием модифицированного вектора вируса осповакцины. Вакцина была протестирована у больных NPC с демонстрацией специфических Т-клеточных ответов на EBV-антиген [49]. В 2012 г. была разработана вакцина против EBV на основе рекомбинантного аденовирусного вектора (AdE1-LMPpoly), апробированная при рецидивах NPC [50]. Обзор разрабатываемых вакцин против EBV представлен в публикации Ruhl и соавт. [51].

Еще одной областью активных исследований является разработка вакцин на основе вирусоподобных частиц. Иммунологический дизайн предполагал, что вирусоподобные частицы механически фагоцитируются и процессируются дендритными клетками и презентуют CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеткам вирусные антигены HLA классов I и II соответственно. В то время как CD8⁺ Т-клетки вызывают цитотоксический эффект, CD4⁺ В-клетки вызывают противоопухолевый ответ с продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10 и т. д. В 2015 г. была разработана вакцина на основе вирусных частиц болезни Ньюкасла, состоящих из слитого белка gp350/220, который структурно имитирует EBV [52]. Вакцина получила экспериментальное обоснование, данных о клинических исследованиях нет.

После успеха мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 была сделана попытка разработать на этой платформе мРНК-вакцину против EBV [53]. Эта экспериментальная вакцина нацелена на 4 гликопротеина вируса – gp330, gB, gH/gL и gp42 и, как предполагают исследователи, способна предотвращать инфекционный мононуклеоз и, возможно, влиять на онкогенез инфекции, вызванной EBV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше исследования показывают, что EBV является непосредственным возбудителем и/или ассоциирован с множеством онкологических и аутоиммунных заболеваний. Взаимодействия между

EBV и клетками-хозяевами, подверженными канцерогенезу, сложны, зависят от рецепторов, внутриклеточных процессов латентности вируса, иммунных механизмов хозяина, сопровождающих инфицирование, транспорт и реактивацию EBV. Механизмы канцерогенеза определены не в полной мере, в результате чего эффективные методы лечения и профилактики онкологических заболеваний, как и аутоиммунных патологий, по-прежнему либо неспецифичны, либо отсутствуют. Тем не менее очевидно, что в процессе инвазии, персистенции и онкогенеза EBV задействованы фундаментальные процессы клеточной регуляции и иммунного надзора. Дополнительные факторы, такие как гаметная (яйце-клетки) или трансплацентарная (материнско-детский микрохимеризм) инвазия EBV, обеспечивающая латентную персистенцию вируса в клетках-предшественниках лимфоидной ткани, а также микробиоты человека могут иметь отношение к биологии EBV-индуцированных заболеваний [54–56]. Они могут оказаться ведущими и поэтому требуют учета при разработке экспериментальных моделей и инструментов исследования. Компьютерное моделирование для поиска общих тканеспецифических признаков заболеваний, связанных с EBV, гуманизированные экспериментальные животные и новые системы доставки лекарств дают надежду на терапевтический контроль инфекций и заболеваний, вызываемых EBV.

Есть надежда на то, что разработанные в стране платформы для вакцин против COVID-19, а их больше 10, будут использованы для разработки терапевтической вакцины против EBV, имеющей перспективу в комбинированном лечении онкологических заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Румянцев А.Г. Заболевания, вызываемые герпесвирусами. Механизмы повреждения, патогенетическая терапия и профилактика. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2023; 102 (2): 116–23. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-116-123
2. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 1964; 1 (7335): 702–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7
3. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (21): 1993–2000. DOI: 10.1056/NEJMcpl001116
4. Chandran B., Hutt-Fletcher L. Gamma herpesviruses entry and early events during infection. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
5. Chesnokova L.S., Valencia S.M., Hutt-Fletcher L.M. The BDLF3 gene product of Epstein-Barr virus, gpl50, mediates non-productive binding to heparan sulfate on epithelial cells and only the binding domain of CD21 is required for infection. *Virology* 2016; 494: 23–8. DOI: 10.1016/j.virol.2016.04.002
6. Zhang H., Li Y., Wang H.B., Zhang A., Chen M.L., Fang Z.X., et al. Ephrin receptor A2 is an epithelial-cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nat Microbiol* 2018; 3 (2): 1–8. DOI: 10.1038/s41564-017-0080-8
7. Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr virus entry. *J Virol* 2007; 81 (15): 7825–32. DOI: 10.1128/JVI.00445-07
8. Morgan S.M., Tanizawa H., Caruso L.B., Hulse M., Kossenkova A., Madzo J., et al. The three-dimensional structure of Epstein-Barr virus genome varies by latency type and is regulated by PARP1 enzymatic activity. *Nat Commun* 2022; 13: 187. DOI: 10.1038/s41467-021-27894-1
9. Tse E., Kwong Y.L. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target. *Exp Mol Med* 2015; 47: e136. DOI: 10.1038/eim.2014.102
10. Thorley-Lawson D.A., Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328–37. DOI: 10.1056/NEJMr032015
11. Dugan J.P., Coleman C.B., Haverkos B. Opportunities to target the life cycle of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated lymphoproliferative disorders. *Front Oncol* 2019; 9: 127. DOI: 10.3389/fonc.2019.00127
12. Heslop H.E. Sensitizing burkitt lymphoma to EBV-CL's. *Blood* 2020; 135 (21): 1822–3. DOI: 10.1182/blood.2020005492
13. Kenney S.C. Reactivation and lytic replication of EBV. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
14. Kim W.Y., Montes-Mojarro I.A., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr* 2019; 7: 71. DOI: 10.3389/fped.2019.00071
15. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y., Takada H., Nakao F., Nakayama H., et al. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 342–6. DOI: 10.1097/00043426-199807000-00013
16. Zhang Q., Zhao Y.Z., Ma H.H., Wang D., Cui L., Li W.J., et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2022; 139: 3493–504. DOI: 10.1182/blood.2021014860
17. Kim H.J., Ko Y.H., Kim J.E., Lee S.S., Lee H., Park G., et al. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: Review and update on 2016 WHO classification. *J Pathol Transl Med* 2017; 51: 352–8. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.15
18. Pietersma F., Piriou E., van Baarle D. Immune surveillance of EBV-infected cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1028–41. DOI: 10.1080/10428190801911662
19. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46: 218–23. DOI: 10.1002/bjs.18004619704
20. Zheng X., Huang Y., Li K., Luo R., Cai M., Yun J. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Viruses* 2022; 14 (5): 1017. DOI: 10.3390/v14051017
21. Joko-Fru W.Y., Parkin D.M., Borok M., Chokunonga E., Korir A., Namboozee S., et al. Survival from childhood cancers in Eastern Africa: A population-based registry study. *Int J Cancer* 2018; 143: 2409–15. DOI: 10.1002/ijc.31723
22. Ikeda M., Hayes C.K., Schaller S.J., Longmacker R. Latent membrane proteins from EBV differentially target cellular pathways to accelerate MYC-induced lymphomagenesis. *Blood Adv* 2022; 6: 4283–96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007695
23. Takizawa M., Tolarova H., Li Z., Dubois W., Lim S., Callen E., et al. AID expression levels determine the extent of cMyc oncogenic translocations and the incidence of B cell tumor development. *Exp Med* 2008; 205: 1949–57. DOI: 10.1084/jem.20081007
24. Moody C.A., Scott R.S., Amirghahari N., Nathan C.O., Young L.S., Dawson I.W., et al. Modulation of the cell growth regulator mTOR by Epstein-Barr virus-encoded LMP2A. *J Virol* 2005; 79 (9): 5499–06. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5499-5506.2005
25. Thompson L. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J* 2006; 85: 74. DOI: 10.1177/014556130608500201
26. Lo A.K., Dawson C.W., Lung H.L., Wong K.L., Young L.S. The role of EBV-encoded LMP1 in the NPC tumor microenvironment: From function to therapy. *Front Oncol* 2021; 11: 640207. DOI: 10.3389/fonc.2021.640207
27. Sun K., Jia K., Lv H., Wang S.Q., Wu Y., Lei H., et al. EBV-Positive Gastric Cancer: Current knowledge and future perspectives. *Front Oncol* 2020; 10: 583463. DOI: 10.3389/fonc.2020.583463
28. Ribeiro J., Oliveira C., Malta M., Sousa H. Epstein-Barr virus gene expression and latency pattern in gastric carcinomas: a systematic review. *Future Oncol* 2017; 13: 567–79. DOI: 10.2217/fon-2016-0475
29. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., Fernandez D., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603: 321–7. DOI: 10.1038/s41586-022-04432-7
30. Bar-Or A., Pender M.P., Khanna R., Steinman L., Hartung H.P., Maniar T., et al. Epstein-Barr Virus in multiple sclerosis: Theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med* 2020; 26: 296–310. DOI: 10.1016/i.molmed.2019.11.003
31. Biggi A.F.B., Elgui de Oliveira D. The Epstein-Barr virus hacks immune

- checkpoints: Evidence and consequences for lymphoproliferative disorders and cancers. *Biomolecules* 2022; 12 (3): 397. DOI: 10.3390/biom12030397
32. Jangra S., Yuen K.S., Botelho M.G., Jin D.Y. Epstein-Barr Virus and innate immunity: Friends or foes? *Microorganisms* 2019; 7 (6): 183. DOI: 10.3390/microorganisms7060183
 33. Rensing M.E., van Gent M., Gram A.M., Hooykaas M.J., Piersma S.J., Wiertz E.J. Immune evasion by Epstein-Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391: 355–81. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12
 34. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
 35. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J., Sanchez G.P., Sharma A.A., Molostova O., et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
 36. Liu E., Marin D., Banerjee P., Macapinlac H.A., Thompson P., Basar R., et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD 19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020; 382: 545–53. DOI: 10.1056/NEJMoal910607
 37. Poole C.L., James S.H. Antiviral therapies for herpesviruses: Current agents and new directions. *Clin Ther* 2018; 40: 1282–98. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.006
 38. Hocker B., Bohm S., Fickenscher H., Kusters U., Schnitzler P., Pohl M., et al. (Val-)Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein-Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 723–31. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
 39. Yoshizaki T., Wakisaka N., Kondo S., Murono S., Shimizu Y., Nakashima M., et al. Treatment of locally recurrent Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma using the anti-viral agent cidofovir. *J Med Virol* 2008; 80: 879–82. DOI: 10.1002/jmv.21165
 40. Gallant J.E., Daar E.S., Raffi F., Brinson C., Ruane P., DeJesus E., et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158–65. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2
 41. Afshar K., Rao A.P., Patel V., Forrester K., Ganesh S. Use of foscarnet therapy for EBV infection following control of PTLTD with enhancement of cellular immunity in a lung-transplant recipient. *Transplant* 2011; 2011: 919651. DOI: 10.1155/2011/919651
 42. Kenney S.C., Mertz J.E. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 60–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.01.002
 43. Yiu S.P.T., Dorothea M., Hui K.F., Chiang A.K.S. Lytic induction therapy Against Epstein-Barr virus-associated malignancies: Past, present, and future. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (8): 2142. DOI: 10.3390/cancers12082142
 44. Ghosh S.K., Perrine S.P., Williams R.M., Faller D.V. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012; 119: 1008–17. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362434
 45. Kraus R.J., Yu X., Cordes B.A., Sathiamoorthi S., Iempridee T., Nawandar D.M., et al. Hypoxia-inducible factor-1 α plays roles in Epstein-Barr virus's natural life cycle and tumorigenesis by inducing lytic infection through direct binding to the immediate-early *BZLF1* gene promoter. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006404. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006404
 46. Sokal E.M., Hoppenbrouwers K., Vandermeulen C., Moutschen M., Leonard P., Moreels A., et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *Infect Dis* 2007; 196: 1749–53. DOI: 10.1086/523813
 47. Cohen J.I. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1045: 477–93. DOI: 10.1007/978-981-10-7230-7_22
 48. Gu S.Y., Huang T.M., Ruan L., Miao Y.H., Lu H., Chu C.M., et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand* 1995; 84: 171–7.
 49. Taylor G.S., Jia H., Harrington K., Lee L.W., Turner J., Ladell K., et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr virus (EBV) target antigens: a phase 1 trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5009–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T
 50. Smith C., Tsang J., Beagley L., Chua D., Lee V., Li V., et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 2012; 72: 1116–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3399
 51. Ruhl J., Leung C.S., Munz C. Vaccination against the Epstein-Barr virus. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 4315–24. DOI: 10.1007/s00018-020-03538-3
 52. Ogumbo J.G., Muraswki M.R., McGinnes L.W., Parcharidou A., Sutiwasak R., Tison T., et al. A chimeric EBV gp350/220-based VLP replicates the virion B-cell attachment mechanism and elicits long-lasting neutralizing antibodies in mice. *Transl Med* 2015; 13: 50. DOI: 10.1186/sl2967-015-0415-2
 53. Cui X., Snapper C.M. Epstein-Barr Virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. *Front Immunol* 2021; 12: 734471. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734471
 54. Панкратьева Л.Л., Мухин В.Е., Кузнецов П.А., Бабак О.А., Милева О.И., Козлов П.В. и др. Клиническое значение материнского микрохимеризма и возможности его количественной оценки. *Вопросы практической педиатрии* 2015; 10 (2): 47–51.
 55. Jiang S., Zhou H., Liang J., Gerdt C., Wang C., Ke L., et al. The Epstein-Barr virus tegulome in lymphoblastoid cells. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 561–73.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.001
 56. Wen Y., Xu H., Han J., Jin R., Chen H. How does Epstein-Barr virus interact with other microbiomes in EBV-driven cancers? *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 852066. DOI: 10.3389/fcimb.2022.852066
 57. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.; 2013. 670 с.
 58. Алимбарова Л.М., Львов Н.Д., Мезенцева М.В. Эффективность герпетической поливакцины в лечении часто рецидивирующей герпес-вирусной инфекции. *Современная медицина* 2018; (3): 26–32.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184

Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии

Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, А.М. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Многоцветная проточная цитометрия широко используется в современной лабораторной практике для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ). Активное внедрение в лечебную практику таргетных препаратов, приводя к частичной или полной потере CD19 на поверхности опухолевых клеток, существенно осложняет мониторинг МОБ. В данной работе представлен рекомендованный подход к поиску МОБ при ВП-ОЛЛ после таргетной терапии. Данный подход учитывает возможную потерю основного таргетируемого антигена CD19, изменения в антигенном профиле опухоли и особенности нормальных клеточных популяций костного мозга при применении иммунотерапии. Разработанная панель антител и алгоритм анализа позволяют проводить мониторинг результатов терапии с высокой эффективностью, не уступающей значительно менее воспроизводимым и более дорогостоящим молекулярным методам.

Ключевые слова: острый В-лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия, CD19-направленная терапия

Михайлова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184

Guidelines for the flow cytometric minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia after CD19-directed immunotherapy

E.V. Mikhailova, O.I. Illarionova, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy, A.M. Popov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Multicolor flow cytometry is now routinely used in laboratory practice for the minimal residual disease (MRD) monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). Wide application of CD19-directed immunotherapy leads to frequent loss of CD19 expression, that hampers significantly the flow cytometric MRD detection methodology. We developed an antibody panel and data analysis algorithm for multicolor flow cytometry, which is a reliable method for MRD detection in patients with BCP-ALL treated with CD19-directed therapy. We recommend a single-tube 11-color panel for MRD detection, which is adapted for the case of possible CD19 loss. Based on patterns of antigen expression changes and the relative expansion of normal CD19-negative BCPs, guidelines for multicolored flow cytometry data analysis and interpretation are established. The recommended approach is reliable tool for therapy response monitoring displaying the same effectiveness with the more laborious and costly molecular techniques.

Key words: acute B-lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, flow cytometry, CD19-directed therapy

Mikhailova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184

Многоцветная проточная цитометрия (МПЦ) широко используется в современной лабораторной практике для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ) [1–3]. К преимуществам МПЦ относятся сравнительно невысокая стоимость исследования и быстрота получения

результата, возможность подсчета количества опухолевых клеток в образце, а также комплексной оценки клеточного состава костного мозга (КМ). Кроме того, проточная цитометрия позволяет определять уровень экспрессии на опухолевых клетках потенциальных мишеней для таргетного терапевтического воздействия (CD19, CD22, CD38, CD20 и др.).

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 06.04.2023
Принята к печати 27.04.2023

Контактная информация:
Михайлова Екатерина Валерьевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: katmikhailova1805@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»
Received 06.04.2023
Accepted 27.04.2023

Correspondence:
Ekaterina V. Mikhailova, MD, Leukemia Immunophenotyping Laboratory of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: katmikhailova1805@gmail.com

Методика цитометрического определения МОБ при ВП-ОЛЛ достаточно хорошо описана и гармонизована в рамках различных исследовательских групп [4–8]. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей описаны ранее [9].

В основе стандартного подхода к определению МОБ методом МПЦ лежит выявление опухолевых клеток в пуле всех CD19-позитивных клеток КМ [7, 9]. По этой причине активное внедрение в лечебную практику таргетных препаратов к CD19 (блинату-момаб, Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T)) при ВП-ОЛЛ является источником трудностей при мониторинге МОБ методом МПЦ. Данный тип терапии способен не только спровоцировать частичную или полную потерю CD19 с поверхности опухолевых клеток [10–14], но также привести к изменению экспрессии других маркеров, используемых в классических алгоритмах определения МОБ [13, 14], и даже стать причиной смены линейной принадлежности лейкоэмических клеток [15–18]. Соответственно, возникает необходимость адаптации панелей антител и алгоритмов анализа ввиду невозможности использования CD19-ориентированного подхода к поиску опухолевых клеток после таргетного воздействия.

В данной работе представлен рекомендованный подход к поиску МОБ при ВП-ОЛЛ после таргетной терапии.

Исследуемый материал, особенности взятия и транспортировки

Материалом для определения МОБ при ВП-ОЛЛ после таргетной терапии, как и в случае всех исследований по мониторингу МОБ при острых лейкозах, должен являться КМ. Правила взятия и транспортировки биоматериала также едины для всех исследований по определению МОБ методом МПЦ. Взятие КМ в объеме не менее 2 мл осуществляется в пробирку с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Предпочтительным для исследования является материал, полученный в самом начале пункции, что позволяет максимально избежать разведения КМ периферической кровью, которое может исказить результаты исследования. Все пробирки должны быть промаркированы фамилией и инициалами пациента, равно как и датой взятия материала, а в направлении на определение МОБ указываются фамилия, имя и отчество пациента, возраст, дата, время взятия материала, вариант ОЛЛ, название протокола терапии и этап лечения, дата трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (если она проводилась), тип применяемой иммунотерапии и даты ее проведения (эти данные влияют на способ проведения исследования и интерпретацию его результатов), контактные данные врача,

назначившего исследование. Для обеспечения сохранности материал предпочтительно хранить и транспортировать при постоянной температуре 4°C и доставлять в лабораторию не позднее 48 ч после взятия. При наличии видимых сгустков, гемолиза или при факте длительного хранения запрашивается повторный образец. При нарушении маркировки пробирок (несоответствие фамилии направлению, отсутствие маркировки) материал утилизируется, также запрашивается повторный образец. Фильтрация КМ проводится при наличии включений жира и мелких сгустков.

При существенном нарушении правил взятия и транспортировки материала (неверная маркировка, наличие сгустков и гемолиза в образце, длительная доставка в лабораторию) полученный образец утилизируется и запрашивается повторно.

Используемая панель моноклональных антител

Для определения МОБ при ВП-ОЛЛ после CD19-направленной иммунотерапии критически важным является многоцветный подход к окрашиванию образцов, так как панель моноклональных антител (МкАТ), используемая в таких случаях, должна быть шире, чем для мониторинга МОБ в условиях «классических» методов терапии ВП-ОЛЛ. Помимо стандартных маркеров CD19, CD10, CD34, CD20, CD38, CD45, CD58, используемых для определения МОБ российско-белорусской кооперативной группой по иммунофенотипированию острых лейкозов в рамках протоколов группы «Москва–Берлин» [9], для детекции остаточных опухолевых клеток после иммунотерапии в панель должны быть включены также МкАТ к CD22, CD24 и цитоплазматическому CD79a (iCD79a) [19–21]. Ранние В-линейные маркеры CD22, iCD79a, CD24, CD10 (рисунки 1) служат в алгоритме в качестве замены CD19 для выделения региона В-клеток на точечных графиках, внутри которого далее ведется поиск опухолевой популяции. Для поиска опухолевых blastов только среди ядродержащих клеток (ЯСК) рекомендуется использовать ДНК-тропные красители (SYTO16 – канал FITC, SYTO41 – канал PacificBlue/BV421 проточного цитометра), позволяющие разделить на точечных графиках ЯСК и случайно зафиксированные цитометром события [9].

В связи с использованием большого набора меченых МкАТ критически важным является подбор флуорохромов к каждому маркеру в отдельности. МкАТ к антигенам, на основании уровня экспрессии которых происходит выделение региона для поиска МОБ (CD22, CD79a, CD19, CD10), должны быть мечены яркими флуорохромами с хорошим разделением позитивного и негативного сигналов флуоресценции (PE, APC, PE-CF594/ECD, BV700, BV515 и др.).

Для МкАТ к антигенам, которые экспрессируются разными клетками КМ в широком диапазоне значений (CD38, CD45, CD24), предпочтительно использовать флуорохромы с промежуточной интенсивностью флуоресценции (FITC, APC-Сy7/APC-Alexa750, BV510, PerCP) для наилучшего разделения границ популяций среди всех позитивных по антигену клеток [9].

В качестве примера в *таблице 1* приведена панель МкАТ, которая используется для мониторинга МОБ при ВП-ОЛЛ после CD19-направленной терапии в лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [22]. Допускается использование как стандартных концентратов меченых МкАТ, которые добавляются в пробирку по отдельности, так и готовых панелей в виде фабричных пробирок, содержащих лиофилизированные МкАТ [23]. Несомненным преимуществом таких готовых к использованию пробирок является сведение к минимуму ошибок при пробоподготовке образца и возможность стандартизации методики.

Пробоподготовка

Пробоподготовка в целом повторяет методику, используемую для диагностического иммунофенотипирования [24] и мониторинга МОБ в условиях стандартной химиотерапии [9] с учетом необходимости финального анализа не менее 100 000 клеток (предпочтительно 1 000 000). Отличительной особенностью методики определения МОБ при ВП-ОЛЛ после CD19-направленной терапии [22] является использование в панели MkAT к iCD79a [22, 25]. В связи с этим появляется необходимость использовать дополнительные этапы: фиксацию клеток после проведения инкубации образца с MkAT к поверхностным антигенам и пермеабиллизацию с добавлением CD79a для проведения процедуры внутриклеточного окрашивания. Данные процедуры должны производиться в соответствии с инструкциями фирм-производителей используемых реагентов. В связи с наличием этапа внутриклеточного окрашивания, который сопряжен с дополнительной потерей некоторого количества клеток в процессе данной процедуры, рекомендуется окрашивать большее количество клеток, чем

Рисунок 1
Изменение экспрессии антигенов при развитии В-лимфоцитов

Зеленые круги показывают яркую экспрессию антигена, светло-зеленые – слабую экспрессию. Ярко экспрессируемые на каждой стадии созревания основные В-линейные антигены показаны красным. ОЛП – общий лимфоидный предшественник; ВП – нормальные ВП; i – цитоплазматическая экспрессия антигена; slg – мембранная экспрессия иммуноглобулина

Figure 1

Changes of antigens expression during B-lineage maturation

Green circles indicate bright antigens expression, while light green ones – dim expression. Main B-lineage antigens that are brightly expressed on the each stage of development are shown in red. CLP – common lymphoid progenitor; BCP – B-cell precursors; i – intracytoplasmic staining; slg – surface immunoglobulin expression

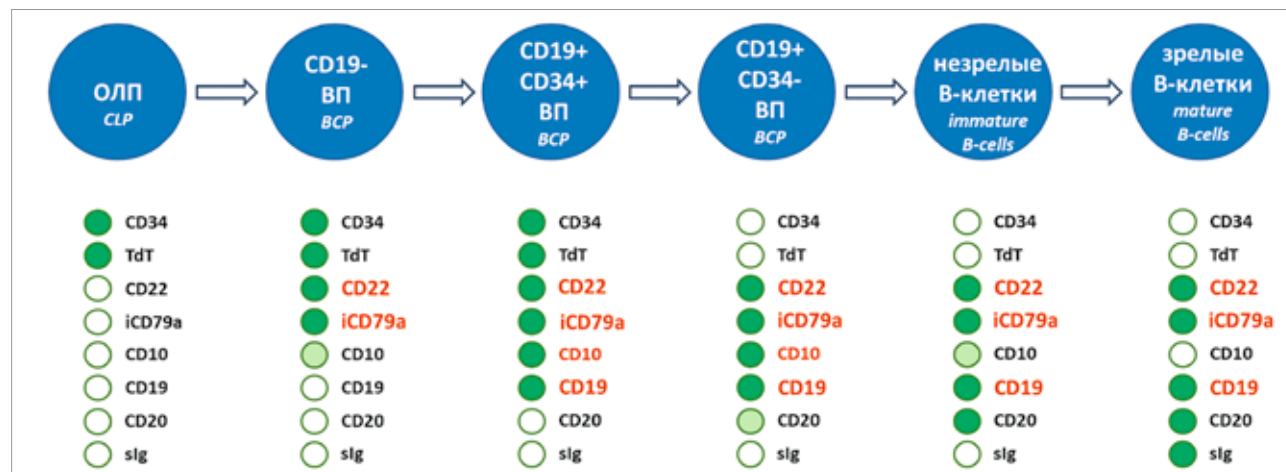


Таблица 1

Одиннадцатичетная панель антител для определения МОБ методом МПЦ при ВП-ОЛЛ после CD19-направленной иммунотерапии с информацией о клонах и флуоресцентных метках

Table 1

Eleven-color antibodies panel for minimal residual disease (MRD) monitoring by multicolored flow cytometry in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) patient after CD19-directed therapy with information about clones and fluorochromes

Показатель Parameter	Антитела Antibodies										
Флуорохром Fluochrome	FITC	PE	PE-CF594	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	A700	APC-Cy7	S Y T O 41	BV510	BV768
МкАТ Monoclonal AB	CD58	CD22	CD10	CD20	CD19	iCD79a	CD34	CD45		CD38	CD24
Клон Clone	1C3 (AICD58.6)	S-HCL-1	HI10a	L27	SJ25C1	HM47	8G12	2D1		HIT2	ML5

это требуется для стандартной схемы мониторинга МОБ, т. е. приблизительно в 4–5 раз больше количества клеток, которое планируется включить в анализ.

Настройка проточного цитометра

Качество иммунофенотипического исследования во многом зависит от настроек используемого проточного цитометра. Рекомендации по настройке отдельных компонентов прибора ранее сформулированы и подробно описаны российско-белорусской группой по диагностике острых лейкозов [24].

Анализ и интерпретация данных

Общая схема поиска опухолевых клеток на точечных графиках с использованием описанной выше панели антител представлена на *рисунке 2*. Ключевым отличием анализа цитометрических данных при определении МОБ при ВП-ОЛЛ после таргетной терапии от мониторинга при стандартных схемах лечения является способ выделения В-клеточного региона на точечных графиках, среди клеток которого и производится поиск опухолевых клеток. Ввиду невозможности использования для выделения В-клеток экспрессии CD19 (может утрачиваться в процессе терапии) основной альтернативой было выбрано сочетание экспрессии маркеров CD22 и iCD79a [19–21]. В зависимости от экспрессии данных маркеров опухолевыми клетками до начала проведения таргетной терапии предлагается использовать либо последовательное выделение позитивных по данным маркерам регионов (при яркой экспрессии CD22 и iCD79) (*рисунок 2*, последовательность выделена красными стрелками), либо применять для выделения один из них (при гетерогенной экспрессии или ее отсутствии одного из маркеров) (*рисунок 2*, последовательность выделена синими стрелками). Если оба маркера плохо экспрессировались опухолевыми клетками перед проведением таргетной терапии, для выделения В-клеточного региона могут быть использованы маркеры CD10 или CD24

(*рисунок 2*, последовательность выделена черными стрелками). Следует отметить, что для 80% детей с ВП-ОЛЛ может быть использовано последовательное выделение В-клеток по CD22 и iCD79a ввиду яркой и гомогенной экспрессии обоих антигенов на клетках опухоли в подавляющем большинстве случаев [19].

Поиск опухолевых клеток в выделенном В-клеточном регионе предполагает использование сразу 2 подходов [2, 26]: идентификацию клеток с фенотипом, выявленным до начала иммунотерапии, и клеток, которые отличаются по иммунофенотипу от нормальных клеток КМ (*рисунок 2*). В связи с тем, что CD19-направленная терапия может стать причиной изменения экспрессии на опухолевых бластах не только CD19, но и других антигенов, антитела к которым составляют панель для определения МОБ [13, 14], более предпочтительным подходом к выявлению лейкемических бластов является поиск клеток, отличных от нормальных.

Следует отметить, что в зависимости от того, как был выделен В-клеточный регион, схема расположения «пустых мест» на точечных графиках будет в некоторой степени различаться [27], так как в регион будет попадать разный набор нормальных популяций клеток КМ (*таблица 2*). Наибольшее количество нормальных клеток попадает в В-клеточный регион при выделении его по CD22 без дальнейшей «очистки» по iCD79a: помимо всех возможных CD22⁺ клеток В-линейного звена гемопоэза (ранние CD19⁺ и более поздние CD19⁺ В-клеточные предшественники (ВП), зрелые В-лимфоциты) в регионе могут содержаться базофилы и плазмцитоидные дендритные клетки, экспрессирующие CD22 (*рисунок 3*) [28–30]. Проблема с наличием в исследуемом регионе не В-клеток отсутствует при использовании iCD79a, при этом выделение В-региона по экспрессии данного антигена добавляет в область анализа плазматические клетки (*рисунок 4*). Базофилы, плазмцитоидные дендритные клетки и плазматические клетки требуют особого внимания в случае поиска

Таблица 2

Перечень нормальных клеточных популяций КМ в В-клеточном регионе в зависимости от способа его выделения на точечных графиках при определении МОБ методом МПЦ

Table 2

Number of normal cell populations in the B-cell gate according to the gating strategy of MRD monitoring by flow cytometry

Способ выделения В-клеточного региона B-cell gating type	Нормальные клеточные популяции КМ Normal bone marrow cell populations
CD19-ориентированный CD19-based	CD19 ⁺ ВП, плазматические клетки, В-лимфоциты CD19 ⁺ B-cell precursors, plasma cells, mature B cells
CD22 <i>i</i> CD79a-ориентированный CD22 <i>i</i> CD79a-based	CD19 ⁺ ВП, CD19 ⁺ ВП, В-лимфоциты CD19 ⁺ B-cell precursors, CD19 ⁺ B-cell precursors, mature B cells
CD22-ориентированный CD22-based	CD19 ⁺ ВП, CD19 ⁺ ВП, В-лимфоциты, базофилы, плазмцитоидные дендритные клетки CD19 ⁺ B-cell precursors, CD19 ⁺ B-cell precursors, mature B cells, basophils, plasmacytoid dendritic cells
iCD79a-ориентированный iCD79a-based	CD19 ⁺ ВП, CD19 ⁺ ВП, плазматические клетки, В-лимфоциты CD19 ⁺ B-cell precursors, CD19 ⁺ B-cell precursors, plasma cells, mature B cells
CD10-ориентированный CD10-based	CD19 ⁺ ВП, CD19 ⁺ ВП CD19 ⁺ B-cell precursors, CD19 ⁺ B-cell precursors
CD24-ориентированный CD24-based	CD19 ⁺ ВП, В-лимфоциты CD19 ⁺ B-cell precursors, mature B cells

Рисунок 2

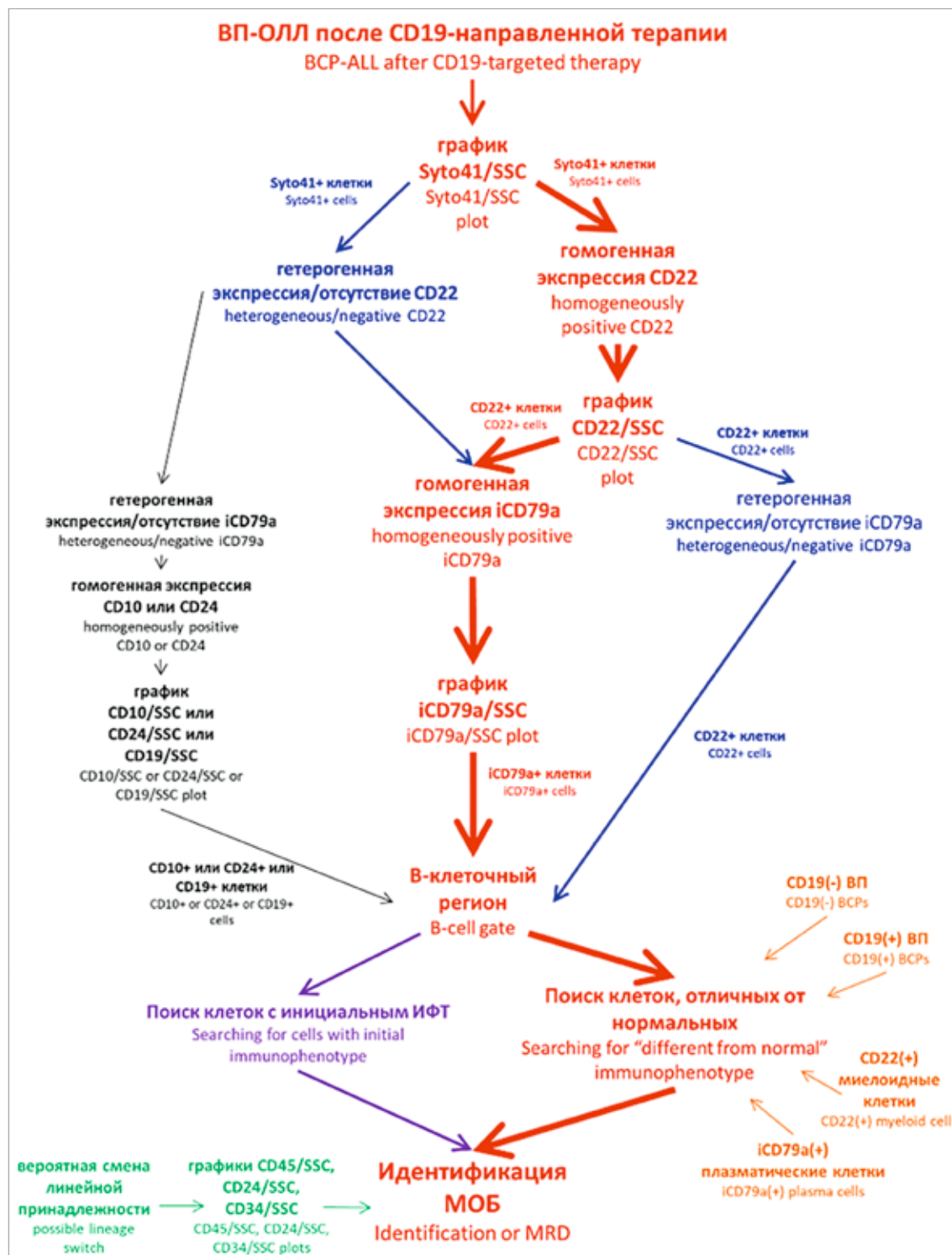
Алгоритм анализа цитометрических данных при определении МОБ методом МПЦ без использования маркера CD19

Красной стрелкой отображена основная последовательность анализа данных. SSC – показатель бокового светорассеяния

Figure 2

Analysis algorithm of BCP-ALL MRD detection after CD19-directed therapy

Red arrows indicate the main way of gating. SSC – side scatter parameter



CD10⁻-бластов ВП-ОЛЛ, так как могут быть ложно приняты за МОБ. Последовательное использование при мониторинге МОБ маркеров CD22 и iCD79a позволяет выделить более «чистый» В-регион, содержащий только CD19⁻ и CD19⁺ ВП и зрелые В-лимфоциты, что

делает данную комбинацию В-линейных маркеров крайне удобной для анализа (рисунок 5). Наименьшее количество популяций в В-линейном регионе встречается при выделении на основании экспрессии CD24, из нормальных клеток в нем могут содержаться

Рисунок 3

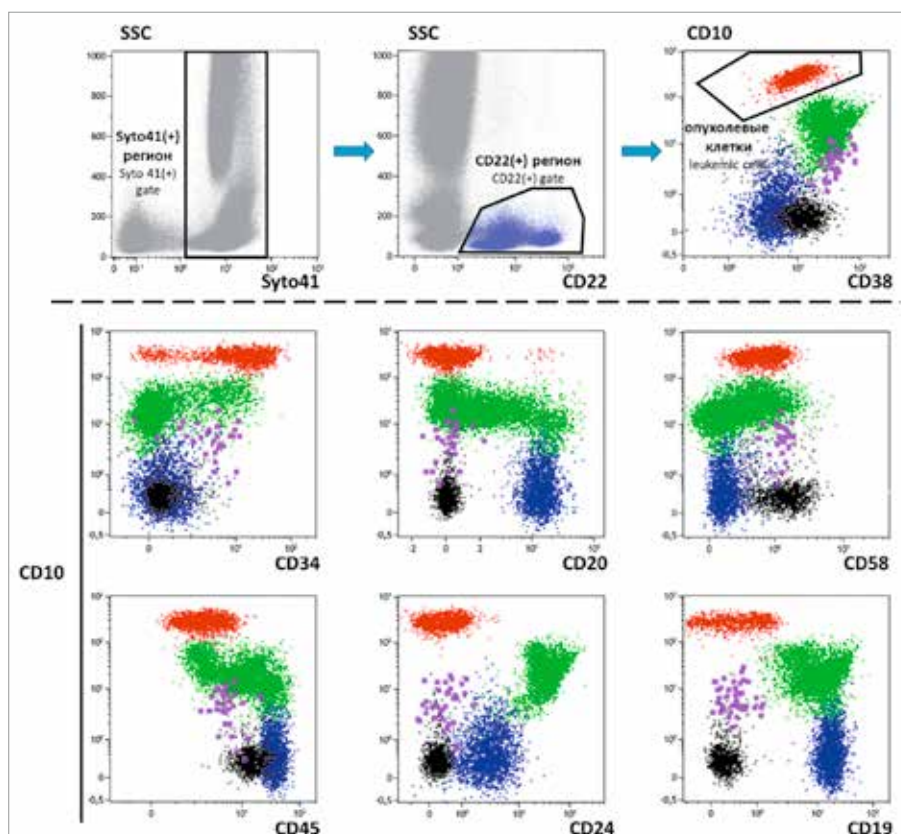
Пример определения МОБ с использованием CD22 для выделения В-клеток

Первая строка содержит последовательность поиска опухолевых клеток на точечных графиках, вторая и третья строки демонстрируют расположение клеток CD22⁺ на точечных графиках. Светло-синий – клетки В-клеточного региона; красный – опухолевые бласты; зеленый – CD19⁺ ВП; фиолетовый – CD19⁻ ВП; темно-синий – зрелые В-лимфоциты; черный – CD22⁺-нормальные миелоидные клетки; серый – другие ЯСК

Figure 3

Example of MRD data analysis using CD22 as marker for B-cell gating

First row contains sequence of the search for leukemic cells on dot plots, second and third rows demonstrate localization of CD22⁺ cells on dot plots. Blue – cells in B-cell gate; red – leukemic cells; green – CD19⁺ BCPs; purple – CD19⁻ BCPs; black – CD22⁺ normal myeloid cells; dark blue – mature B-cells; grey – other cells

**Рисунок 4**

Пример определения МОБ iCD79a для выделения В-клеток

Первая строка содержит последовательность поиска опухолевых клеток на точечных графиках, вторая и третья строки демонстрируют расположение клеток iCD79a⁺ на точечных графиках. Светло-синий – клетки В-клеточного региона; красный – опухолевые бласты; зеленый – CD19⁺ ВП; фиолетовый – CD19⁻ ВП; оранжевый – плазматические клетки; серый – другие ЯСК

Figure 4

Example of MRD data analysis using iCD79a as marker for B-cell gating

First row contains sequence of the search for leukemic cells on dot plots, second and third rows demonstrate localization of iCD79a⁺ cells on dot plots. Blue – cells in B-cell gate; red – leukemic cells; green – CD19⁺ BCPs; purple – CD19⁻ BCPs; orange – plasma cells; grey – other cells

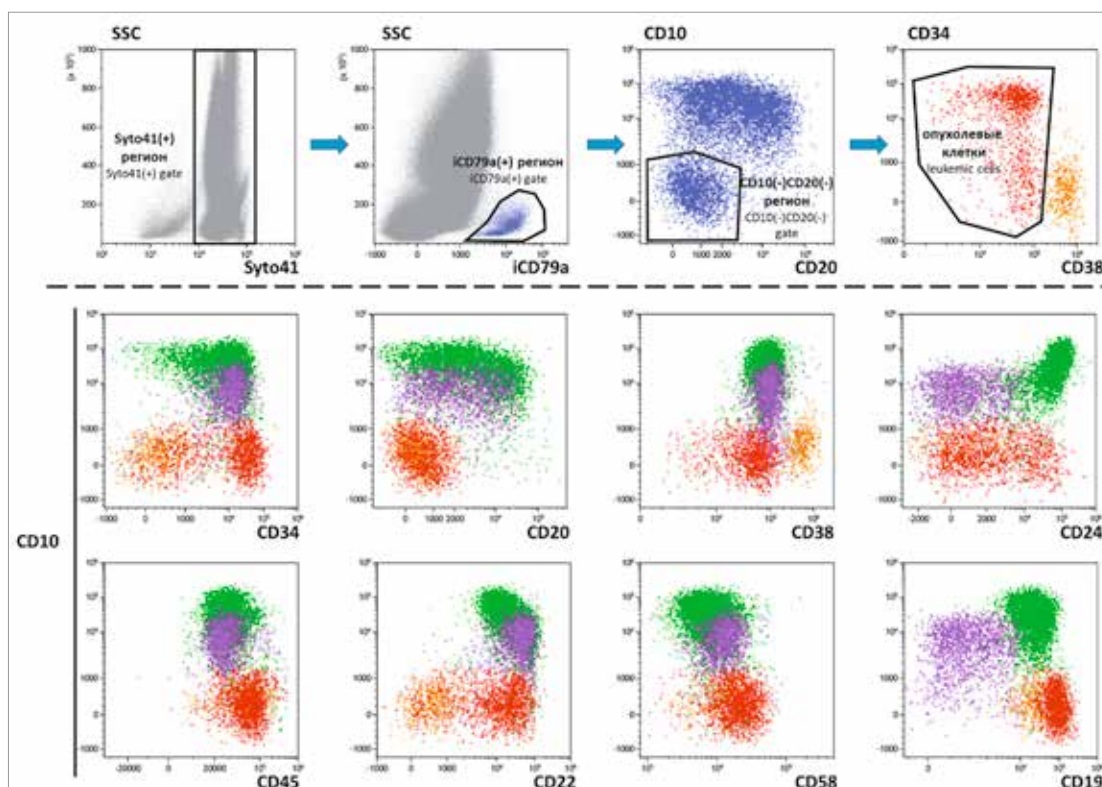


Рисунок 5

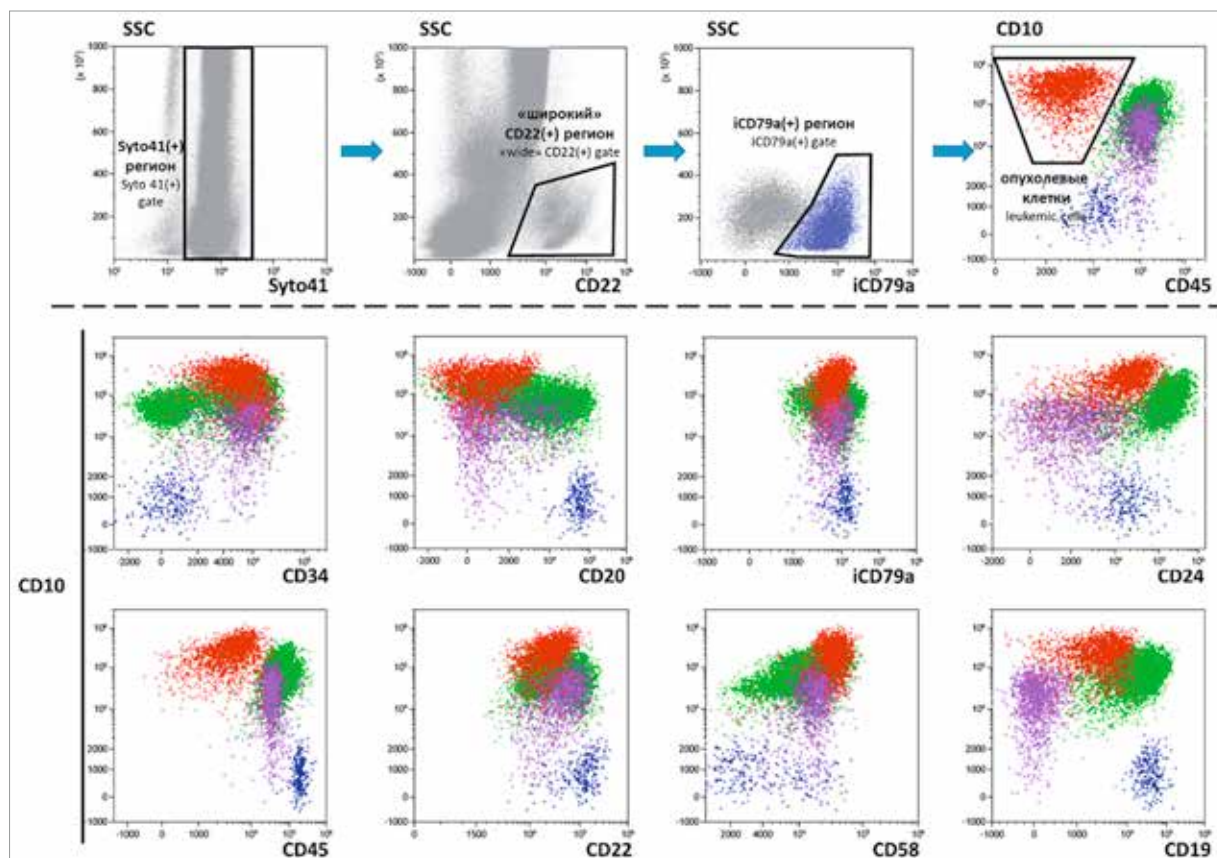
Пример определения МОБ с использованием комбинации CD22 и iCD79a для выделения В-клеток

Первая строка содержит последовательность поиска опухолевых клеток на точечных графиках, вторая и третья строки демонстрируют расположение клеток CD22⁺iCD79a⁺ на точечных графиках. Светло-синий – клетки В-клеточного региона; красный – опухолевые бласты; зеленый – CD19⁺ ВП; фиолетовый – CD19⁺ ВП; темно-синий – зрелые В-лимфоциты; серый – другие ЯСК

Figure 5

Example of MRD data analysis using combination of CD22 and iCD79a for B-cell gating

First row contains sequence of the search for leukemic cells on dot plots, second and third rows demonstrate localization of CD22⁺iCD79a⁺ cells on dot plots. Blue – cells in B-cell gate; red – leukemic cells; green – CD19⁺ BCPs; purple – CD19⁺ BCPs; dark blue – mature B-cells; grey – other cells



только CD19⁺ ВП и зрелые В-лимфоциты (рисунк 6), так как плазматические клетки и CD19⁺ ВП не экспрессируют данный маркер. Выделение В-клеточного региона по CD10 включает в анализ только ВП, как CD19⁺, так и CD19⁻, и не позволяет проводить поиск CD10⁻-опухолевых клеток.

Важно отметить, что, несмотря на применение таргетной терапии, CD19 остается важным маркером для мониторинга МОБ методом МПЦ [13], так как существенная часть рецидивов представлена CD19⁺-опухолевыми клетками [13, 14]: в некоторых случаях экспрессия CD19 может служить критерием aberrантности иммунофенотипа подозрительной популяции (например, в случае дифференциации опухолевых клеток от CD19⁺ ВП [27, 31]).

Ввиду существования вероятности смены линейной принадлежности опухолевых клеток под влиянием таргетных препаратов [18] алгоритм предусматривает использование таких графиков как CD45/SSC, CD38/SSC, CD34/SSC, CD24/SSC для визу-

ального поиска «подозрительных» миелоидных популяций среди всех ЯСК.

В случае сомнительного результата определения МОБ из-за серьезных изменений иммунофенотипа нормальных и опухолевых клеток КМ рекомендуется проведение проточной сортировки клеток с последующим подтверждением их опухолевой природы при помощи различных молекулярно-генетических технологий [27, 32, 33].

Описание результатов определения минимальной остаточной болезни

Как и в случае определения МОБ при ОЛЛ в условиях стандартной терапии [9], за МОБ после таргетной терапии принимается 10 точек и более на графике, имеющих лейкоз-ассоциированный иммунофенотип и «лимфоидные» значения параметров светорассеяния. Величина МОБ рассчитывается как процентное содержание опухолевых клеток среди всех ЯСК (т. е. SYTO⁺-клеток) [9]. Помимо указания процентного содержания опухолевых клеток в заключении также рекомендуется указывать процентное содер-

Рисунок 6

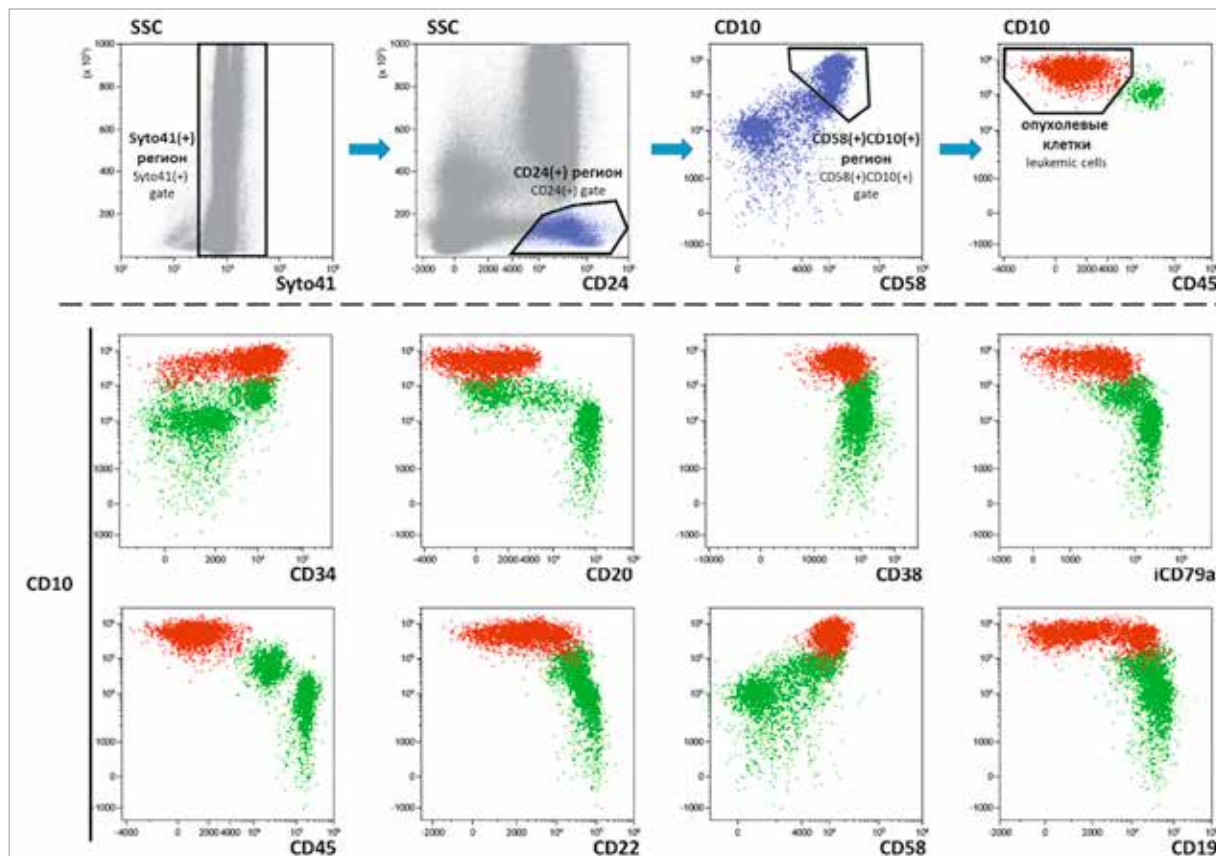
Пример определения МОБ с использованием CD24 для выделения В-клеток

Первая строка содержит последовательность поиска опухолевых клеток на точечных графиках, вторая и третья строки демонстрируют расположение клеток CD24⁺ на точечных графиках. Светло-синий – клетки В-клеточного региона; красный – опухолевые бласты; зеленый – CD19⁺ ВП; серый – другие ЯСК

Figure 6

Example of MRD data analysis using CD24 as marker for B-cell gating

First row contains sequence of the search for leukemic cells on dot plots, second and third rows demonstrate localization of CD24⁺ cells on dot plots. Blue – cells in B-cell gate; red – leukemic cells; green – CD19⁺ BCPs; grey – other cells



жание ВП в образце для исключения подозрения на рецидив на основании данных миелограммы в случае накопления в КМ большого количества регенераторных бластных клеток.

При выявлении МОБ-позитивности после проведения CD19-направленной терапии зачастую встает вопрос о дальнейшей тактике лечения пациента. В этих обстоятельствах крайне важную роль играет информация об экспрессии на опухолевых клетках молекул для последующего таргетного воздействия (при ВП-ОЛП это прежде всего касается CD19 и CD22), которая может дополнительно указываться в заключении к исследованию. При обнаружении от 100 опухолевых клеток в образце экспрессия маркеров может быть указана в форме процентного содержания позитивных клеток в популяции, при обнаружении менее 100 клеток рекомендуется давать качественную оценку о наличии или отсутствии антигена на опухолевой популяции. Оценка экспрессии CD22, представляющего собой альтернативную мишень для иммунобиологической терапии при ВП-ОЛП [34–37], также желательно производить в формате количественной оценки плот-

ности экспрессии на поверхности опухолевых клеток [36, 38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный и представленный в данной работе подход к мониторингу МОБ при ВП-ОЛП позволяет применять проточную цитометрию для пациентов после CD19-направленной терапии с высокой диагностической эффективностью [22, 34, 40, 41].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>

Illarionova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-674X>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- DiGiuseppe J.A., Wood B.L. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2019; 96 (4):256–65.
- Chen X., Wood B.L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis? *Best Pract Res Clin Haematol* 2017; 30 (3): 237–48.
- Van Dongen J.J., van der Velden V.H., Bruggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26):3 996–4009.
- Keeney M., Wood B.L., Hedley B.D., DiGiuseppe J.A., Stetler-Stevenson M., Paietta E., et al. A QA Program for MRD Testing Demonstrates That Systematic Education Can Reduce Discordance Among Experienced Interpreters. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94 (2): 239–49. DOI: 10.1002/cyto.b.21528
- Maurer-Granofszky M., Schumich A., Buldini B., Gaipa G., Kappelmayer J., Mejstrikova E., et al. An Extensive Quality Control and Quality Assurance (QC/QA) Program Significantly Improves Inter-Laboratory Concordance Rates of Flow-Cytometric Minimal Residual Disease Assessment in Acute Lymphoblastic Leukemia: An I-BFM-FLOW-Network Report. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (23): 6148. DOI: 10.3390/cancers13236148
- Theunissen P., Mejstrikova E., Sedek L., van der Sluijs-Gelling A.J., Gaipa G., Bartels M., et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129 (3): 347–57.
- Dworzak M.N., Gaipa G., Ratei R., Veltroni M., Schumich A., Maglia O., et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74 (6): 331–40.
- Borowitz M.J., Wood B.L., Keeney M., Hedley B.D. Measurable Residual Disease Detection in B-Acute Lymphoblastic Leukemia: The Children's Oncology Group (COG) Method. *Curr Protoc* 2022; 2 (3): e383.
- Попов А.М., Белевцев М.В., Боякова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Е.В., Фадеева М.И. и др. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорусской кооперативной группы. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 64–73.
- Libert D., Yuan C.M., Masih K.E., Galera P., Salem D., Shalabi H., et al. Serial evaluation of CD19 surface expression in pediatric B-cell malignancies following CD19-targeted therapy. *Leukemia* 2020; 34 (11): 3064–9. DOI: 10.1038/s41375-020-0760-x
- Mejstrikova E., Hrusak O., Borowitz M.J., Whitlock J.A., Brethon B., Trippett T.M., et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7 (12): 659.
- Mejstrikova E., Klinger M., Markovic A., Zugmaier G., Locatelli F. CD19 expression in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia pre- and post-treatment with blinatumomab. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (12): e29323.
- Mikhailova E., Gluhanyuk E., Illarionova O., Zerkalenkova E., Kashpor S., Miakova N., et al. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab. *Haematologica* 2021; 106 (7): 2009–12.
- Mikhailova E., Illarionova O., Shelihova L., Zerkalenkova E., Molosova O., Olshanskaya Y., et al. Immunophenotypic changes in leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia after treatment with CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells. *Haematologica* 2022; 107 (4): 970–4.
- Jacoby E., Nguyen S.M., Fountaine T.J., Welp K., Gryder B., Qin H., et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nat Commun* 2016; 7: 12320.
- Gardner R., Wu D., Cherian S., Fang M., Hanafi L.A., Finney O., et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood* 2016; 127 (20): 2406–10.
- Oberley M.J., Gaynon P.S., Bhojwani D., Pulsipher M.A., Gardner R.A., Hiemenz M.C., et al. Myeloid lineage switch following chimeric antigen receptor T-cell therapy in a patient with TCF3-ZNF384 fusion-positive B-lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (9): e27265
- Semchenkova A., Mikhailova E., Komkov A., Gaskova M., Abasov R., Matveev E., et al. Lineage Conversion in Pediatric B-Cell Precursor Acute Leukemia under Blinatumomab Therapy. *Int J Mol Sci* 2022 ;23 (7): 4019. DOI: 10.3390/ijms23074019
- Mikhailova E., Itov A., Zerkalenkova E., Roumiantseva J., Olshanskaya Y., Karachunskiy A., et al. B-lineage antigens that are useful to substitute CD19 for minimal residual disease monitoring in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia after CD19 targeting. *Cytometry B Clin Cytom* 2022; 102 (5): 353–9. DOI: 10.1002/cyto.b.22088
- Cherian S., Miller V., McCullough V., Dougherty K., Fromm J.R., Wood B.L. A novel flow cytometric assay for detection of residual disease in

- patients with B-lymphoblastic leukemia/lymphoma post anti-CD19 therapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94 (1): 112–20.
21. Cherian S., Stetler-Stevenson M. Flow Cytometric Monitoring for Residual Disease in B Lymphoblastic Leukemia Post T Cell Engaging Targeted Therapies. *Curr Protoc Cytom* 2018; 86 (1): e44.
 22. Mikhailova E., Illarionova O., Komkov A., Zerkalnikova E., Mamedov I., Shelikhova L., et al. Reliable Flow-Cytometric Approach for Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after CD19-Targeted Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (21): 5445. DOI: 10.3390/cancers14215445.
 23. Bouriche L., Bernot D., Nivaggioni V., Arnoux I., Loosveld M. Detection of Minimal Residual Disease in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using an Eight-Color Tube with Dried Antibody Reagents. *Cytometry B Clin Cytom* 2019; 96 (2): 158–63.
 24. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177
 25. Chen M., Fu M., Wang A., Wu X., Zhen J., Gong M., et al. Cytoplasmic CD79a is a promising biomarker for B lymphoblastic leukemia follow up post CD19 CAR-T therapy. *Leuk Lymphoma* 2022; 63 (2): 426–34. DOI: 10.1080/10428194.2021.1980214
 26. Chen X., Wood B.L. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: Technical challenges and interpretive complexities. *Blood Rev* 2017; 31 (2): 63–75.
 27. Mikhailova E., Semchenkova A., Illarionova O., Kashpor S., Brilliantova V., Zakharova E., et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Br J Haematol* 2021; 193 (3): 602–12.
 28. Han K., Kim Y., Lee J., Lim J., Lee K.Y., Kang C.S., et al. Human basophils express CD22 without expression of CD19. *Cytometry* 1999; 37 (3): 178–83.
 29. Toba K., Hanawa H., Fuse I., Sakaue M., Watanabe K., Uesugi Y., et al. Difference in CD22 molecules in human B cells and basophils. *Exp Hematol* 2002; 30 (3): 205–11.
 30. Reineks E.Z., Osei E.S., Rosenberg A., Auletta J., Meyerson H.J. CD22 expression on blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms and reactivity of anti-CD22 antibodies to peripheral blood dendritic cells. *Cytometry B Clin Cytom* 2009; 76 (4): 237–48.
 31. Mikhailova E., Roumiantseva J., Illarionova O., Lagoyko S., Miakova N., Zerkalnikova E., et al. Strong expansion of normal CD19-negative B-cell precursors after the use of blinatumomab in the first-line therapy of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Br J Haematol* 2022; 196 (1): e6–9.
 32. Semchenkova A., Zhogov V., Zakharova E., Mikhailova E., Illarionova O., Larin S., et al. Flow cell sorting followed by PCR-based clonality testing may assist in questionable diagnosis and monitoring of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2023.
 33. Semchenkova A., Brilliantova V., Shelikhova L., Zhogov V., Illarionova O., Mikhailova E., et al. Chimerism evaluation in measurable residual disease-suspected cells isolated by flow cell sorting as a reliable tool for measurable residual disease verification in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2020.
 34. Литвинов Д.В., Тесаков И.П., Шелихова Л.Н., Хачатрян Л.А., Зеркаленкова Е.А., Ольшанская Ю.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(17;19): надежда появилась! Описание случая мультимодальной иммунотерапии у ребенка 3 лет с рефрактерным течением заболевания. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (3): 100–14. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114
 35. Bhojwani D., Spoto R., Shah N.N., Rodriguez V., Yuan C., Stetler-Stevenson M., et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (4): 884–92.
 36. Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J., et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 964–9.
 37. Viardot A., Locatelli F., Stieglmaier J., Zaman F., Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol* 2020; 99 (10): 2215–29.
 38. Pannu K.K., Joe E.T., Iyer S.B. Performance evaluation of QuantiBRITE phycoerythrin beads. *Cytometry* 2001; 45 (4): 250–8.
 39. Jasper G.A., Arun I., Venzon D., Kreitman R.J., Wayne A.S., Yuan C.M., et al. Variables affecting the quantitation of CD22 in neoplastic B cells. *Cytometry B Clin Cytom* 2011; 80 (2): 83–90.
 40. Popov A., Fominikh V., Mikhailova E., Shelikhova L., Tsaur G., Abugova Y., et al. Blinatumomab following hematopoietic stem cell transplantation – a novel approach for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in infants. *Br J Haematol* 2021; 194 (1): 174–8.
 41. Popov A., Tsaur G., Verzhbitskaya T., Riger T., Permikin Z., Demina A., et al. Comparison of minimal residual disease measurement by multi-colour flow cytometry and PCR for fusion gene transcripts in infants with acute lymphoblastic leukaemia with *KMT2A* gene rearrangements. *Br J Haematol* 2021.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0-10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи;

- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20-25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru