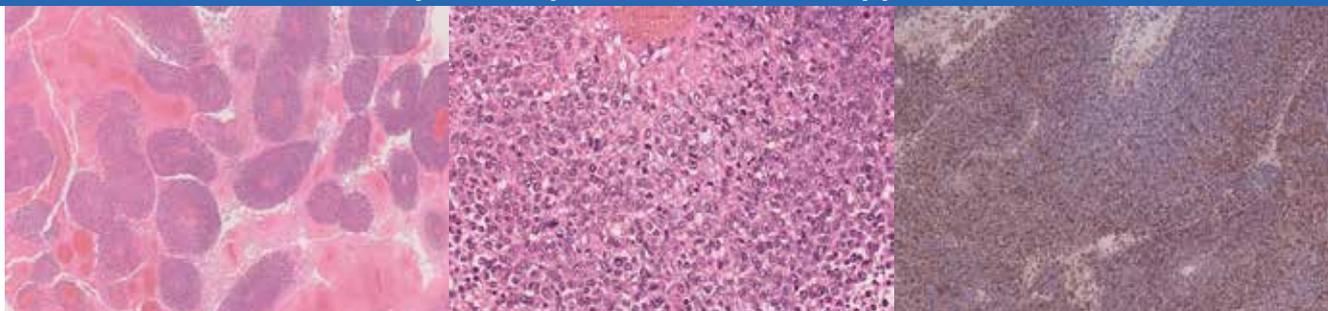


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 1 | 24 | 2025

научно-практический журнал



Морфологическая картина *C1C*-перестроенной саркомы. Из статьи А.Ю. Артемова и соавт., с. 175

14

Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018

Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol

58

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва у детей с *KMT2A*-позитивным острым миелоидным лейкозом

The prognostic significance of partner genes and breakpoint locations in children with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

66

Прогностическое значение внутренних тандемных дупликаций в гене *FLT3* в различных цитогенетических и молекулярно-генетических подгруппах острого миелоидного лейкоза у детей

The prognostic value of *FLT3*-ITD in different cytogenetic and molecular genetic subgroups of pediatric acute myeloid leukemia



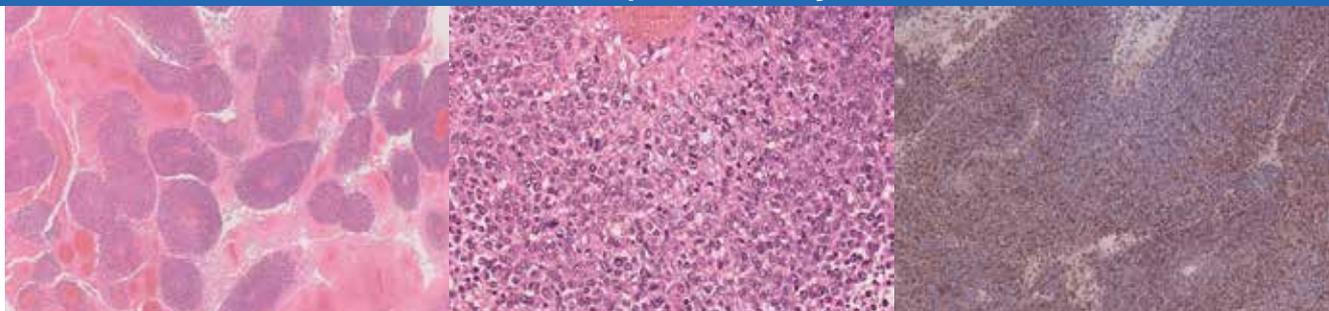
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 1 | 24 | 2025

scientific and practical journal



The morphological pattern of the *CIC*-rearranged sarcoma. From the article by A.Yu. Artemov et al., p. 175

14

Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol

58

The prognostic significance of partner genes and breakpoint locations in children with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

66

The prognostic value of *FLT3*-ITD in different cytogenetic and molecular genetic subgroups of pediatric acute myeloid leukemia



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 © 2025 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPHOI»). 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

© 2025 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 NMRCPHOI, 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 от 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 PodsoSENSkiy Lane, Bldg. 1, Moscow 101000

Printing office

ART LTD.
Address: 17 Bagaeva St., room 116, Ivanovo 153000

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2025
Vol. 24. No.1. Date of publication 27.02.2025
The circulation is 3000 copies. The price is free.

16+

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, ПодсоSENSкий пер., 28, стр. 1

Типография

ООО «АРТ».
Адрес: 153000, Иваново, ул. Багаева, 17, оф. 116

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2025.
Том 24. №1. Дата выхода 27.02.2025
Тираж 3000 экз. Цена свободная.

16+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 1 | том 24 | 2025



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

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

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

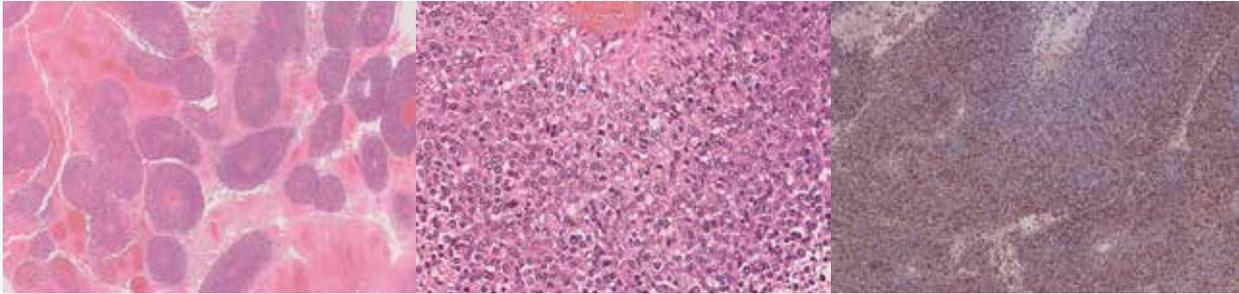
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2025, 24 (1)

Оформление обложки:



Морфологическая картина CIC-перестроенной саркомы.
Из статьи А.Ю. Артемова и соавт., с. 175

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018 14

М.С. Васильева, И.И. Калинина, Д.А. Венёв, С.А. Лебедева, В.А. Банколе, З.А. Абашидзе, О.В. Алейникова, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.Б. Итов, А.М. Попов, Е.В. Михайлова, С.А. Кашпор, С.А. Плясунова, М.Э. Дубровина, Т.В. Конюхова, К.А. Воронин, Л.А. Хачатрян, Д.Д. Байдильдина, Г.А. Цаур, Л.Г. Фечина, А.В. Попа, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

Результаты регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей в России 26

И.И. Калинина, Д.А. Венёв, М.Н. Садовская, Ю.В. Старичкова, К.А. Воронин, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.М. Попов, М.Э. Дубровина, А.И. Манджиева, В.В. Лебедев, Р.Н. Супрун, А.П. Шапочник, В.Ю. Шапиро, Т.Г. Кадричева, Э.В. Якупова, Л.В. Моисеева, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан, М.А. Масчан

Значение эпигенетической терапии в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом 39

А.В. Попа, О.А. Тиганова, О.И. Сокова, Н.Н. Субботина, Ю.В. Ольшанская, Б.В. Курдюков, И.Н. Серебрякова, А.Д. Палладина, Н.Н. Тупицын, Г.Л. Менткевич

Острый мегакариобластный лейкоз с мутациями в гене *GATA1* у детей без синдрома Дауна 50

М.В. Гаськова, Ю.В. Ольшанская, З.А. Абашидзе, Е.А. Зеркаленкова, И.И. Калинина, Д.А. Венёв, О.И. Солдаткина, А.Н. Казакова, Л.А. Хачатрян, К.А. Воронин, М.Э. Дубровина, С.А. Плясунова, А.А. Семченкова, С.А. Кашпор, Е.В. Михайлова, А.М. Попов, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва у детей с *KMT2A*-позитивным острым миелоидным лейкозом 58

С.А. Лебедева, И.И. Калинина, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, В.А. Банколе, М.С. Васильева, Д.А. Венёв, Д.Д. Байдильдина, О.В. Алейникова, А.В. Попа, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Е.А. Зеркаленкова

- Прогностическое значение внутренних тандемных дупликаций в гене *FLT3* в различных цитогенетических и молекулярно-генетических подгруппах острого миелоидного лейкоза у детей** 66
 А.Б. Итов, Ю.В. Ольшанская, И.И. Калинина, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.Н. Казакова, О.И. Солдаткина, Д.А. Венёв, В.А. Банколе, Г.А. Цаур, М.Э. Дубровина, Е.В. Михайлова, А.С. Азатян, К.А. Воронин, С.А. Плясунова, А.М. Попов, М.А. Масчан, А.В. Попа, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан
- Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей в Российской Федерации и Республике Беларусь по протоколам ОПЛ 2003/2008** 78
 О.В. Алейникова, М.Н. Садовская, Д.Д. Байдильдина, А.М. Попов, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Ольшанская, Е.А. Рудкова, М.Э. Дубровина, К.А. Воронин, Е.В. Самочатова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан
- Применение пэгаспаргазы в реальной клинической практике: обзор литературы и анализ токсичности препарата за 1,5 года его применения у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в условиях одного онкогематологического отделения** 88
 Э.Г. Бойченко, А.Р. Исламова, Д.Х. Сенова, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, Н.А. Филатова, Е.Е. Усманская, Н.Н. Иванов, А.А. Гогун, К.И. Пшеничная
- Лейкозы с морфологией L3: цитогенетическая характеристика и некоторые сложности диагностики** 106
 Т.В. Конюхова, П.А. Гезик, О.И. Солдаткина, В.А. Козеев, А.Н. Казакова, А.М. Попов, С.А. Плясунова, Н.В. Мякова, Ю.В. Ольшанская, Ю.В. Румянцева, Е.А. Зеркаленкова
- Пегилированная аспарагиназа в индукции у детей с острым лимфобластным лейкозом промежуточного риска: результаты рандомизированного исследования** 116
 А.И. Карачунский, С.Н. Лагойко, Ю.В. Румянцева, Л.И. Жарикова, О.И. Быданов, Н.В. Мякова, Л.А. Хачатрян, Д.В. Литвинов, А.М. Попов, А.В. Пшонкин, К.Л. Кондратчик, Л.Г. Фечина, О.И. Плаксина, Н.И. Пономарева, В.В. Лебедев, Э.Г. Бойченко, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова
- Особенности мультимерного профиля и функции фактора Виллебранда у детей и молодых взрослых с эссенциальной тромбоцитемией** 126
 А.В. Пшонкин, А.В. Богданов, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, С.А. Лебедева, О.В. Лотонина, Н.С. Сметанина, П.А. Жарков
- Селективное обогащение популяции редких клеток костного мозга для электронной микроскопии** 133
 С.И. Обыденный, С.А. Кузнецова, О.С. Федянина, М.А. Завьялов, А.А. Кузнецова, М.А. Пантелеев, И.И. Киреев, А.В. Пшонкин, Н.С. Сметанина

- Комбинированная реконструкция нижней челюсти у детей с использованием индивидуального эндопротеза с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом** 138
Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, Н.В. Бабаскина, Н.М. Марков, И.Н. Ворожцов, К.Д. Старокорова, Е.К. Горохова, В.П. Вебер, М.С. Бондарь, А.С. Мещерякова

- Мультимодальная терапия лимфатических мальформаций с локализацией в области шеи у детей** 144
Г.А. Полев, Н.С. Грачев, Р.С. Оганесян, Е.Ю. Яременко

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Иммунная тромбоцитопения как первый симптом первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией: клинический пример и обзор литературы** 156
А.С. Батаев, Д.В. Богданова, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, Е.А. Деордиева, Е.В. Сунцова, А.В. Пшонкин, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Острый миелоидный лейкоз с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*, у близнецов как модель для исследования лейкемогенеза: описание клинических случаев и генетические характеристики** 167
З.З. Аскерова, Е.А. Зеркаленкова, С.А. Лебедева, К.С. Исакова, Д.А. Венёв, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Д.Н. Балашов, Г.О. Бронин, И.Я. Томилин, М.В. Натрусова, М.В. Гаськова, О.И. Солдаткина, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, М.Э. Дубровина, Т.В. Коныхова, А.А. Масчан

- CIC*-перестроенная саркома, мимикрирующая под псевдоопухоль, у пациента с гемофилией А** 175
А.Ю. Артёмов, К.Ю. Синиченкова, А.М. Ворочай, А.В. Панферова, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков, А.Е. Друй

- Эктопия щитовидной железы в яичник с развитием папиллярного рака с канцероматозом** 181
П.А. Наймушина, Д.В. Шевцов, Н.Г. Ускова, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Внутренние тандемные дупликации в гене *FLT3* при остром миелоидном лейкозе: механизм образования и клиническое значение** 188
А.Б. Итов, Ю.В. Ольшанская

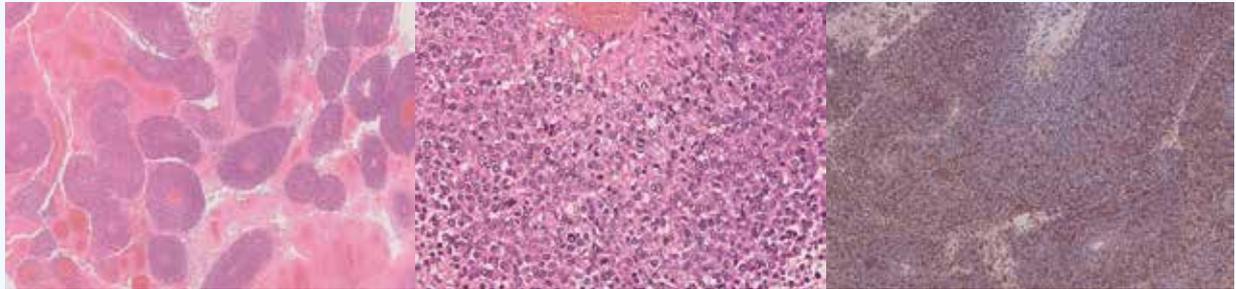
- Современные представления о терапии классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков** 199
Г.И. Шестопалов, Е.В. Волчков, Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова

- Опыт и перспективы использования внутривенных препаратов железа в педиатрической практике** 207
Н.В. Инякова, М.А. Луныкова, [В.Г. Демихов](#)

Content

© 2025 «D. Rogachev NMRCPHO», 2025, 24 (1)

Cover design:



The morphological pattern of the CIC-rearranged sarcoma.
From the article by A.Yu. Artemov et al., p. 175

ORIGINAL ARTICLE

- | | |
|---|-----------|
| <p>Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol</p> <p>M.S. Vasilyeva, I.I. Kalinina, D.A. Venyov, S.A. Lebedeva, V.A. Bankole, Z.A. Abashidze, O.V. Aleinikova, Yu.V. Olshanskaya, E.A. Zerkalenskova, M.V. Gaskova, A.B. Itov, A.M. Popov, E.V. Mikhailova, S.A. Kashpor, S.A. Plyasunova, M.E. Dubrovina, T.V. Konyukhova, K.A. Voronin, L.A. Khachatryan, D.D. Baydildina, G.A. Tsaur, L.G. Fechina, A.V. Popa, A.A. Maschan, G.A. Novichkova</p> | <p>14</p> |
| <p>The results of a registry study on acute myeloid leukemia in Russian children</p> <p>I.I. Kalinina, D.A. Venyov, M.N. Sadovskaya, Yu.V. Starichkova, K.A. Voronin, Yu.V. Olshanskaya, E.A. Zerkalenskova, M.V. Gaskova, A.M. Popov, M.E. Dubrovina, A.I. Mandzhieva, V.V. Lebedev, R.N. Suprun, A.P. Shapochnik, V.Yu. Shapiro, T.G. Kadricheva, E.V. Iakupova, L.V. Moiseeva, G.A. Novichkova, A.A. Maschan, M.A. Maschan</p> | <p>26</p> |
| <p>The role of epigenetic therapy in the treatment of childhood acute myeloid leukemia</p> <p>A.V. Popa, O.A. Tiganova, O.I. Sokova, N.N. Subbotina, Yu.V. Olshanskaya, B.V. Kurdyukov, I.N. Serebryakova, A.D. Palladina, N.N. Tupitsyn, G.L. Mentkevich</p> | <p>39</p> |
| <p>Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia with <i>GATA1</i> mutations</p> <p>M.V. Gaskova, Yu.V. Olshanskaya, Z.A. Abashidze, E.A. Zerkalenskova, I.I. Kalinina, D.A. Venyov, O.I. Soldatkina, A.N. Kazakova, L.A. Khachatryan, K.A. Voronin, M.E. Dubrovina, S.A. Plyasunova, A.A. Semchenkova, S.A. Kashpor, E.V. Mikhailova, A.M. Popov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan</p> | <p>50</p> |
| <p>The prognostic significance of partner genes and breakpoint locations in children with <i>KMT2A</i>-rearranged acute myeloid leukemia</p> <p>S.A. Lebedeva, I.I. Kalinina, Yu.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova, V.A. Bankole, M.S. Vasileva, D.A. Venyov, D.D. Baydildina, O.V. Aleinikova, A.V. Popa, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, E.A. Zerkalenskova</p> | <p>58</p> |

- The prognostic value of *FLT3*-ITD in different cytogenetic and molecular genetic subgroups of pediatric acute myeloid leukemia** 66
A.B. Itov, Yu.V. Olshanskaya, I.I. Kalinina, E.A. Zerkalenkova, M.V. Gaskova, A.N. Kazakova, O.I. Soldatkina, D.A. Venyov, V.A. Bankole, G.A. Tsauro, M.E. Dubrovina, E.V. Mikhailova, A.S. Azatyan, K.A. Voronin, S.A. Plyasunova, A.M. Popov, M.A. Maschan, A.V. Popa, G.A. Novichkova, A.A. Maschan
- Outcomes of treatment of childhood acute promyelocytic leukemia according to the APL 2003/2008 protocols in Russia and Belarus** 78
O.V. Aleinikova, M.N. Sadovskaya, D.D. Baydildina, A.M. Popov, E.A. Zerkalenkova, Yu.V. Olshanskaya, E.A. Rudkova, M.E. Dubrovina, K.A. Voronin, E.V. Samochatova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan
- Pegaspargase in clinical practice: a literature review and toxicity analysis after 1.5 years of its use in patients with acute lymphoblastic leukemia treated at an oncology/hematology department** 88
E.G. Boychenko, A.R. Islamova, D.Kh. Senova, I.A. Garbuzova, M.A. Prudnikova, N.A. Filatova, E.E. Usmanskaya, N.N. Ivanov, A.A. Gogun, K.I. Pshenichnaya
- Leukemia with L3 morphology: cytogenetic characterization and diagnostic challenges** 106
T.V. Konyukhova, P.A. Gezik, O.I. Soldatkina, V.A. Kozeev, A.N. Kazakova, A.M. Popov, S.A. Plyasunova, N.V. Myakova, Yu.V. Olshanskaya, Yu.V. Rummyantseva, E.A. Zerkalenkova
- Pegylated asparaginase during induction therapy in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: results of a randomized study** 116
A.I. Karachunskiy, S.N. Lagoyko, Yu.V. Rummyantseva, L.I. Zharikova, O.I. Bydanov, N.V. Myakova, L.A. Khachatryan, D.V. Litvinov, A.M. Popov, A.V. Pshonkin, K.L. Kondratchik, L.G. Fechina, O.I. Plaksina, N.I. Ponomaryova, V.V. Lebedev, E.G. Boychenko, O.V. Aleinikova, G.A. Novichkova
- Von Willebrand factor multimer profile and function in children and young adults with essential thrombocythemia** 126
A.V. Pshonkin, A.V. Bogdanov, A.V. Poletaev, E.A. Seryogina, S.A. Lebedeva, O.V. Lotonina, N.S. Smetanina, P.A. Zharkov
- Selective enrichment of rare bone marrow cell populations for electron microscopy** 133
S.I. Obydennyi, S.A. Kuznetsova, O.S. Fedyanina, M.A. Zavyalov, A.A. Kuznetsova, M.A. Panteleev, I.I. Kireev, A.V. Pshonkin, N.S. Smetanina
- Combined reconstruction of the mandible in children using a customized endoprosthesis with a temporomandibular joint implant and fibula free flap reconstruction** 138
N.S. Grachev, A.V. Lopatin, N.V. Babaskina, N.M. Markov, I.N. Vorozhtsov, K.D. Starokorova, E.K. Gorokhova, V.P. Veber, M.S. Bondar, A.S. Meshcheryakova
- Multimodal treatment of neck lymphatic malformations in children** 144
G.A. Polev, N.S. Grachev, R.S. Oganesyanyan, E.Yu. Yaremenko

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

Immune thrombocytopenia as the first symptom of primary immunodeficiency with immune dysregulation: a clinical case report and literature review 156

A.S. Bataev, D.V. Bogdanova, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, E.A. Deordieva, E.V. Suntsova, A.V. Pshonkin, Yu.A. Rodina, A.Yu. Shcherbina

CLINICAL OBSERVATION

Acute myeloid leukemia with translocations involving the *KMT2A* gene in twins as a model for the study of leukemogenesis: clinical case reports and genetic characteristics 167

Z.Z. Askerova, E.A. Zerkalenkova, S.A. Lebedeva, K.S. Iskakova, D.A. Venyov, U.N. Petrova, D.D. Baydildina, D.N. Balashov, G.O. Bronin, I.Ya. Tomilin, M.V. Natrusova, M.V. Gaskova, O.I. Soldatkina, Yu.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova, A.M. Popov, S.A. Kashpor, M.E. Dubrovina, T.V. Konyukhova, A.A. Maschan

***CIC*-rearranged sarcoma mimicking pseudotumor in a patient with hemophilia A** 175

A.Yu. Artemov, K.Yu. Sinichenkova, A.M. Vorochay, A.V. Panferova, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, A.E. Druy

Thyroid gland ectopia to the ovary resulting in papillary thyroid cancer with carcinomatosis 181

P.A. Naymushina, D.V. Shevtsov, N.G. Uskova, D.S. Abramov, D.M. Konovalov, D.G. Akhaladze, N.S. Grachev

LITERATURE REVIEW

***FLT3* internal tandem duplications in acute myeloid leukemia: mechanism of formation and clinical significance** 188

A.B. Itov, Yu.V. Olshanskaya

Modern concepts in the treatment of classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents 199

G.I. Shestopalov, E.V. Volchkov, D.A. Evstratov, N.V. Myakova

Experience and prospects of using intravenous iron preparations in pediatric practice 207

N.V. Inyakova, M.A. Lunyakova, [V.G. Demikhov](#)

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 25.02.2025



EDN: PJGGLL

Контактная информация:

Васильева Мария Сергеевна, врач-гематолог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

Предварительные результаты терапии пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018

М.С. Васильева¹, И.И. Калинина¹, Д.А. Венёв¹, С.А. Лебедева¹, В.А. Банколе¹, З.А. Абашидзе¹, О.В. Алейникова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Зеркаленкова¹, М.В. Гаськова¹, А.Б. Итов¹, А.М. Попов¹, Е.В. Михайлова¹, С.А. Кашпор¹, С.А. Плясунова¹, М.Э. Дубровина¹, Т.В. Конюхова¹, К.А. Воронин¹, Л.А. Хачатрян¹, Д.Д. Байдильдина¹, Г.А. Цаур², Л.Г. Фечина², А.В. Попа^{1,3}, А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей, что связано с внедрением более эффективных схем лечения, расширением показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также улучшением сопроводительной терапии и профилактики инфекционных осложнений. Тем не менее улучшение результатов терапии остается важнейшей задачей. Одним из ключевых аспектов повышения эффективности терапии является стратификация пациентов на группы риска на основе молекулярно-генетических характеристик заболевания. В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан мультицентровый протокол лечения ОМЛ-MRD-2018. Исследование охватывает 525 пациентов из 54 медицинских организаций России, получавших терапию с ноября 2018 г. по декабрь 2023 г. К группе промежуточного риска по результатам рестратификации отнесены 205 пациентов с медианой возраста 8,9 года (1 месяц – 17,6 года). Общая и бессобытийная 3-летняя выживаемость для исследуемой группы составила 77% и 47% соответственно. Наиболее благоприятной оказалась группа пациентов с биаллельной мутацией в гене *CEBPA* (*dCEBPA*). Ранняя смерть до ремиссии в группе промежуточного риска составила 6%, смерть в первой ремиссии – 8% и смерть от прогрессии в 32% среди умерших пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, терапия, протокол ОМЛ-MRD-2018, группа промежуточного риска

Васильева М.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 14–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

Preliminary results of treatment of intermediate-risk patients according to the AML-MRD-2018 protocol

M.S. Vasilyeva¹, I.I. Kalinina¹, D.A. Venyov¹, S.A. Lebedeva¹, V.A. Bankole¹, Z.A. Abashidze¹, O.V. Aleinikova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, E.A. Zerkalenkova¹, M.V. Gaskova¹, A.B. Itov¹, A.M. Popov¹, E.V. Mikhailova¹, S.A. Kashpor¹, S.A. Plyasunova¹, M.E. Dubrovina¹, T.V. Konyukhova¹, K.A. Voronin¹, L.A. Khachatryan¹, D.D. Baydildina¹, G.A. Tsaur², L.G. Fechina², A.V. Popa^{1,3}, A.A. Maschan¹, 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

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

³The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

In the past decades, significant advancements have been made in the treatment of children with acute myeloid leukemia (AML) with the introduction of more effective treatment regimens, extended indications for hematopoietic stem cell transplantation as well as better supportive therapy and prophylaxis of infectious complications. Nevertheless, an improvement in treatment outcomes is still an important goal. One of the key ways to enhance treatment effectiveness is risk stratification of AML patients based on molecular and genetic characteristics of the disease. A multicenter treatment protocol (the AML-MRD-2018 protocol) was developed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Our study includes 525 patients from 54 Russian hospitals who underwent treatment from November 2018 to December 2023. A total of 205 patients with a median age of 8.9 years (1 month – 17.6 years) were re-stratified to the intermediate-risk group. The 3-year overall and event-free survival for this group was 77% and 47%, respectively. The patients with biallelic *CEBPA* (*dCEBPA*) mutations had the most favorable prognosis. In the intermediate-risk group, early death before remission occurred in 6% of the patients; 8% of the patients died in first remission. Death of progressive disease occurred in 32% of all the deceased patients. 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: children, acute myeloid leukemia, therapy, AML-MRD-2018 protocol, intermediate-risk group

Vasilyeva M.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 14–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-14-25

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 31.01.2025

Accepted 25.02.2025

Correspondence:

Maria S. Vasilyeva,

a hematologist at the Hematology/Oncology Isolation Unit 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой разнородную группу заболеваний миелоидного ростка кроветворения, характеризующуюся неконтролируемой пролиферацией аномальных миелоидных клеток в костном мозге (КМ) [1, 2]. Заболеваемость ОМЛ составляет порядка 20% всех случаев острых лейкозов у детей [3]. Новые случаи ОМЛ у детей в России составляют приблизительно 0,7–1,2 на 100 тыс человек в год [4]. По сравнению с 90-ми годами прошлого века произошло значимое улучшение результатов терапии, как за счет оптимизации протоколов интенсивной химиотерапии, расширения показаний для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так и за счет улучшения сопроводительной терапии и профилактики и лечения инфекционных осложнений [5–10]. Но несмотря на достигнутые успехи в лечении ОМЛ, бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость в ведущих детских мировых центрах онкологии/гематологии по-прежнему не превышают 55–75% [9]. Улучшение результатов терапии ОМЛ остается одной из актуальных задач.

Важным аспектом в улучшении результатов терапии ОМЛ является стратификация пациентов на группы риска для выбора оптимальных терапевтических стратегий. Современные подходы к терапии и стратификация основаны в первую очередь на молекулярно-генетических характеристиках ОМЛ [11–15].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2018 г. был создан мультицентровый протокол лечения детей с ОМЛ в России ОМЛ-MRD-2018 (NCT03846362), в который были включены пациенты из 48 регионов. Протокол основан на выделении групп стандартного, промежуточного и высокого риска, определении минимальной остаточной болезни (МОБ) после терапии индукции и консолидации и выполнении ТГСК всем пациентам высокого риска в первой линии терапии. Стандартные генетические и молекулярно-генетические исследования и иммунофенотипирование при первичной диагностике проводились в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) или в Областной детской клинической больнице №1 (Екатеринбург). Референс-контроль морфологического и цитохимического исследований КМ и определение МОБ проводились только в лабораториях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Целью данной работы являлся анализ предварительных результатов терапии для пациентов группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В протокол ОМЛ-MRD-2018 были включены 525 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ из 54 медицинских организаций России, получавших терапию с ноября 2018 г. по декабрь 2023 г. Критериями включения являлись впервые выявленный ОМЛ, возраст с 0 до 18 лет. Из исследования исключались пациенты со вторичными лейкозами, дети с синдромом Дауна, острым промиелоцитарным лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, бифенотипическим лейкозом, а также пациенты с летальными исходами до начала терапии и без подписанного информированного согласия.

Диагноз устанавливался на основании морфологической характеристики бластных клеток, молекулярно-генетического исследования и результатов проточной цитометрии.

Диагностическое иммунофенотипирование опухолевых клеток в КМ пациентов с ОМЛ проводилось централизованно, в соответствии со стандартами российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей [16]. Определение МОБ производилось методом 10-цветной проточной цитометрии по технологии группы FlowCluster [17, 18]. Количество опухолевых клеток выражалось в процентном соотношении их числа к числу ядросодержащих клеток КМ. Пороговым уровнем для уверенного определения МОБ-позитивности была установлена относительно стандартная величина в 0,1% [18].

Основным критерием первичной стратификации пациентов на группы риска являлась цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика бластных клеток.

Всем пациентам было выполнено стандартное кариотипирование методом G-banding с описанием в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры хромосом человека [19]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами для выявления t(15;17)(q24;q21)/PML::RARa, inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11, t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1, t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1, t(6;9)(p22;q34)/DEK::NUP214, inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1::MECOM(EVI1), t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLL3, t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG, t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6, перестроек генов KMT2A, ETV6, NUP98 проводилось последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с моноплекс-

ными или мультиплексными системами праймеров и TaqMan-проб [20]. Для поиска внутренних тандемных дупликаций в гене *FLT3* (*FLT3-ITD*), инсерций экзона 12 в гене *NPM1* и малых инсерций/делеций в гене *CEBPA* использовали метод фрагментного анализа. Мутации в генах, значимых в патогенезе миелоидных неоплазий, выявляли методом секвенирования по Сэнгеру и высокопроизводительного секвенирования с панелью Qiagen Human Myeloid Neoplasms (Qiagen, ФРГ).

Критерии стратификации пациентов на группы риска представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии распределения пациентов по группам риска

Table 1

Criteria for risk group assignment

Группа стандартного риска Standard-risk group
Inv(16)(p13;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> , t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>
Группа промежуточного риска Intermediate-risk group
t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> без трисомии по 4-й хромосоме t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> without trisomy 4
t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>KMT2A::MLLT3</i> только с морфологией М5 t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>KMT2A::MLLT3</i> with M5 morphology only
t(1;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A::MLLT11</i>
<i>NPM1</i> ^{mut} без дополнительных молекулярных аномалий или с <i>FLT3-ITD</i> с аллельным соотношением < 0,5 <i>NPM1</i> ^{mut} without additional molecular abnormalities or with <i>FLT3-ITD</i> with allelic ratio < 0.5
Нормальный кариотип без <i>FLT3-ITD</i> Normal karyotype without <i>FLT3-ITD</i>
Мегакариобластный вариант ОМЛ с t(1;22)(p13;q13)/ <i>RBM15::MKL1</i> Megakaryoblastic acute myeloid leukemia (AML) with t(1;22)(p13;q13)/ <i>RBM15::MKL1</i>
Биаллельные мутации в гене <i>CEBPA</i> Biallelic mutations in the <i>CEBPA</i> gene
Отсутствие других кариотипических и молекулярно-биологических критериев высокого риска Absence of other karyotypic and molecular and biological criteria of high risk
Группа высокого риска High-risk group
11q23 аномалии кроме t(1;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A::MLLT11</i> и t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>KMT2A::MLLT3</i> с морфологией М5 11q23 abnormalities except t(1;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A::MLLT11</i> and t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>KMT2A::MLLT3</i> with M5 morphology
Inv(3)(q21.3q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM</i>
Сложные аномалии кариотипа (> 3 аномалий) Complex karyotypic abnormalities (> 3 abnormalities)
t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> с трисомией по 4-й хромосоме t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> with trisomy 4
t(16;21)(p11;q22)/ <i>FUS::ERG</i>
Моносомия по 7-й хромосоме Monosomy 7
Моносомия по 5-й хромосоме, делеция длинного плеча 5-й хромосомы Monosomy 5, deletion of the long arm of chromosome 5
Нормальный кариотип с активирующими мутациями <i>FLT3</i> (<i>FLT3-ITD</i>) Normal karyotype with <i>FLT3</i> -activating mutations (<i>FLT3-ITD</i>)
Мегакариобластный вариант ОМЛ без t(1;22)(p13.3;q13.3)/ <i>RBM15::MKL1</i> Megakaryoblastic AML without t(1;22)(p13.3;q13.3)/ <i>RBM15::MKL1</i>
M6
t(7;12)(q36;p13)/ <i>MNX1::ETV6</i>
ОМЛ с мультилинейной дисплазией AML with multilineage dysplasia
Транслокации с участием <i>NUP98</i> Translocations with <i>NUP98</i> involvement
Мутации в гене <i>TP53</i> Mutations in the <i>TP53</i> gene
t(10;11)(p12;q21)/ <i>PICALM::MLLT10</i>
Мутации в гене <i>RUNX1</i> Mutations in the <i>RUNX1</i> gene
Мутации в гене <i>PTPN11</i> Mutations in the <i>PTPN11</i> gene
t(6;9)(p22;q34)/ <i>DEK/NUP214</i>
Мутации в гене <i>CBFA2T3-GLIS2</i> Mutations in the <i>CBFA2T3-GLIS2</i> gene

Рестратификация проводилась на основании количественной оценки МОБ с помощью метода проточной цитометрии после блока индукции (AM₄₂E) и по завершении консолидации I (HAM₃₀). Пациенты, не достигшие ремиссии после индукции (наличие МОБ методом проточной цитометрии ≥ 5%), а также имеющие уровень МОБ в КМ ≥ 0,1%, после HAM были переведены в группу высокого риска.

Первично к группе стандартного риска были отнесены 57 детей, к группам промежуточного и высокого риска 235 и 233 пациента соответственно.

Необходимо отметить, что в отличие от многих исследовательских групп когорта пациентов с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ в нашем протоколе отнесена к промежуточной группе риска, исключая пациентов с сочетанием $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ с трисомией 4, которые были включены в группу высокого риска с учетом данных о неблагоприятном прогнозе [21–24]. Пациенты с $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ также были отнесены в нашем исследовании к промежуточной группе риска, однако лишь в случае морфологического варианта М5.

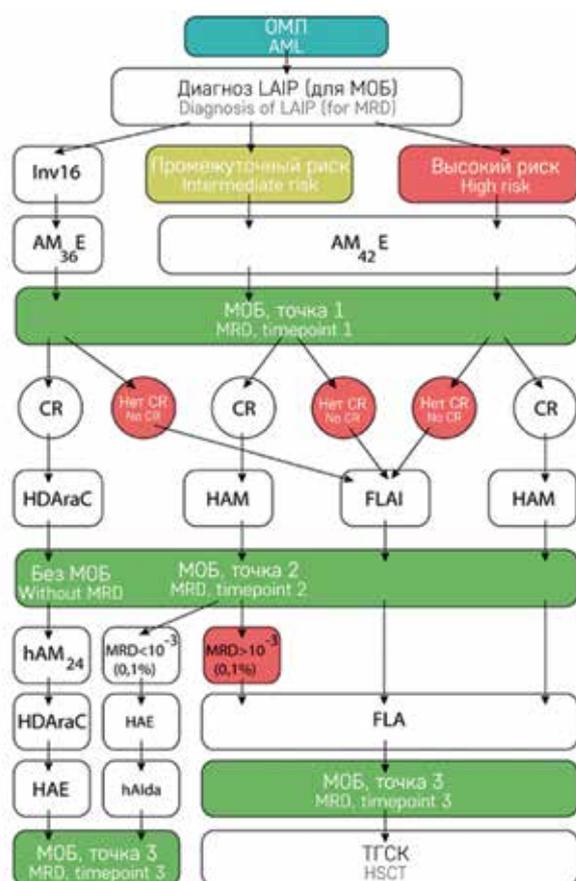
Пациенты получали терапию по протоколу ОМЛ-MRD-2018, схема представлена на рисунке 1 [4].

Статистический анализ

Анализ данных проводился у пациентов, включенных в протокол ОМЛ-MRD-2018 в период с ноября 2018 г. по конец декабря 2023 г. Для создания базы данных использовалось программное обеспечение Redcar v9.5.22. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и R 4.0.2. ОВ определялась как время от постановки диагноза до смерти от любой причины или цензури-

Рисунок 1
Общая схема протокола ОМЛ-MRD-2018
CR – полная ремиссия

Figure 1
Flow chart of the AML-MRD-2018 protocol
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission



рования на дату последнего наблюдения. БСВ определялась как время от постановки диагноза до первого события (рефрактерность, рецидив любой локализации, смерть от любой причины) или цензурирования на дату последнего наблюдения. Для оценки ОВ и БСВ применялся метод Каплана–Майера с 95% доверительным интервалом [25]. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда.

Характеристика пациентов

К группе промежуточного риска изначально отнесены 235 пациентов: 127 (54%) мальчиков и 108 (46%) девочек. Общие характеристики пациентов инициальной группы промежуточного риска представлены в таблице 2.

Согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018 пациентам проводилась терапия индукции ремиссии по схеме $AM_{42}E$, которая состояла из цитарабина, митоксантирона и этопозиды, а также эндолумбальной терапии в зависимости от инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС) и возраста [4].

По результатам индукционной терапии у 20 пациентов не было достигнуто ремиссии по данным морфологического исследования и определения МОБ. После консолидации еще у 4 пациентов уровень МОБ по данным проточной цитометрии составлял $\geq 0,1\%$, все они были рестратифицированы в группу высокого риска. Еще 6 детей были переведены в группу высокого риска по решению протокольной группы: нарастание экспрессии химерного транскрипта по данным полимеразной цепной реакции после 2 блоков химиотерапии у пациентов с $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$ и $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$ ($n = 2$), массивное поражение ЦНС, сохраняющееся после проведенных 3 блоков химиотерапии ($n = 1$), а также выявленные множественные молекулярно-генетические аномалии по результатам NGS ($n = 3$), такие как мутации в генах *PTPN11*, *CHEK2*, *DNMT3A*, *PTEN*.

Таким образом, после рестратификации в группе промежуточного риска остались 205 (106 мальчиков и 99 девочек) детей, что составило 39% среди всех пациентов с ОМЛ за исследуемый период. В анализируемой группе медиана возраста пациентов составила 8,9 года (1 месяц – 17,6 года). Медиана числа лейкоцитов на момент установления диагноза – $17,2 (0,63–408) \times 10^9/\text{л}$. Гиперлейкоцитоз был выявлен в 53 (25,8%) случаях, из них выше $200 \times 10^9/\text{л}$ – у 12 пациентов. Инициальная клинико-лабораторная характеристика пациентов «истинно» промежуточной группы риска представлена в таблице 3.

Наиболее часто встречались варианты ОМЛ М2 (34%) и М5 (24%). Варианты М1 и М4 встречались

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов изначально промежуточной группы риска

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of the patients who were initially assigned to the intermediate-risk group

Показатель Parameter	IR (n = 235)	t(8;21) (n = 79)	t(9;11) + M5 (n = 41)	dCEBPA (n = 21)	NPM1+ (n = 22)	NK (n = 31)	Другое (n = 41) Other (n = 41)
Соотношение по полу (мальчики/девочки), n Male:female ratio, n	127:108	49:30	20:21	8:13	12:10	19:12	19:22
Медиана возраста Median age	8,9 года (1 месяц – 17,6 года) 8.9 years (1 month – 17.6 years)	8,9 года (1,38–17,5) 8.9 years (1.38–17.5)	2,4 года (3 месяца – 16,9 года) 2.4 years (3 months – 16.9 years)	10,7 года (2,8–16,9) 10.7 years (2.8–16.9)	13,7 (2,37– 17,6) года 13.7 (2.37–17.6) years	13,6 года (6 месяцев – 17,1 года) 13.6 years (6 months – 17.1 years)	3,1 года (1 месяц – 17,5 года) 3.1 years (1 month – 17.5 years)
Медиана лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Median leukocyte count, × 10 ⁹ /L	16,5 (0,6–408)	13,9 (2,8–131,1)	20,9 (1,1–345)	19,8 (2,7–379)	21,3 (1,3–408)	10,9 (1,1–197,3)	19,7 (0,6–304)
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	59 (25)/235	7 (8,8)/79	16 (39)/41	9 (42)/21	6 (27)/22	10 (32)/31	11 (26,8)/41
Поражение ЦНС, n (%) Central nervous system (CNS) involvement, n (%)	43 (22)/195	17 (23,9)/71	9 (29)/31	2 (12)/14	4 (23,5)/17	3 (12,5)/24	8 (21)/38
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	27 (11,5)/235	17 (21,5)/79	8 (19,5)/41	0/21	0/22	1 (3,2)/31	1 (2,4)/41

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика пациентов «истинно» промежуточной группы риска

Table 3

Clinical and laboratory characteristics of the patients from the “true” intermediate-risk group

Показатель Parameter	IR (n = 205)	t(8;21) (n = 71)	t(9;11) + M5 (n = 37)	dCEBPA (n = 21)	NPM1+ (n = 21)	NK (n = 23)	Другое (n = 32) Other (n = 32)
Соотношение по полу (мальчики/девочки), n Male:female ratio, n	106:99	44:27	17:20	8:13	11:10	13:10	13:19
Медиана возраста Median age	8,9 года (1 месяц – 17,6 года) 8.9 years (1 month – 17.6 years)	9,0 (1,4–17,5) года 9.0 (1.4–17.5) years	2,4 года (3 месяца – 17 лет) 2.4 years (3 months – 17 years)	10,7 года (2,8–16,9) 10.7 years (2.8–16.9)	13,5 года (2,4–17,6) 13.5 (2.4– 17.6) years	12,2 года (6 месяцев– 17,1 года) 12.2 years (6 months– 17.1 years)	2,2 года (1 месяц – 16,5 года) 2.2 years (1 month – 16.5 years)
Медиана лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Median leukocyte count, × 10 ⁹ /L	17,2 (0,6–408)	14,7 (2,8–131,1)	20,9 (1,1–345)	19,8 (2,7–379)	20,6 (1,3–408)	5,3 (1,1–197,3)	20,6 (0,6–304)
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	53 (25,8)/205	7 (9,8)/71	15 (40)/37	9 (42)/21	6 (28)/21	6 (26)/23	10 (31,2)/32
Поражение ЦНС, n (%) CNS involvement, n (%)	36 (21,3)/169	17 (22)/63	8 (28,5)/28	2 (12)/14	4 (25)/16	1 (5)/18	7 (23)/30
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	24 (11,5)/205	15 (21,1)/71	7 (18,9)/37	0/21	0/22	1 (4)/23	1 (3,1)/32

практически в равных количествах: 12% и 11% соответственно. В 11% случаев морфологический вариант не был дифференцирован по FAB-классификации ОМЛ и был обозначен как Мх, что было связано с недостаточной диагностикой в регионах без полного спектра инициальных цитохимических исследований и отсутствием референс-контроля. Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации представлено на рисунке 2.

Распределение цитогенетических и молекулярно-генетических подгрупп представлено на рисунке 3. Наиболее многочисленной (n = 71; 35%) является группа пациентов с t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1, 18% (n = 37) составили пациенты с t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLТ3 только с морфологией М5. Приблизительно одинаковые группы составили пациенты с нормальным кариотипом

(n = 23; 11%), мутацией в гене NPM1 без дополнительных молекулярных аномалий или с FLT3-ITD с аллельным соотношением < 0,5 (n = 21; 10%) и пациенты с биаллельной мутацией в гене CEBPA (n = 21; 10%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индукционную терапию согласно протоколу начали 235 пациентов, 42 пациента нуждались в проведении циторедуктивной терапии ввиду инициального гиперлейкоцитоза. Полный курс индукции завершили 230 пациентов, 5 умерли: 3 на этапе циторедукции и 2 на индукционной терапии. Еще 9 человек умерли после индукции от инфекционных осложнений до оценки статуса ремиссии. Клинико-гематологическая ремиссия после блока индукции

Рисунок 2
Распределение пациентов «истинно» промежуточной группы риска согласно FAB-классификации

Figure 2
The distribution of the “true” intermediate-risk patients according to the FAB classification

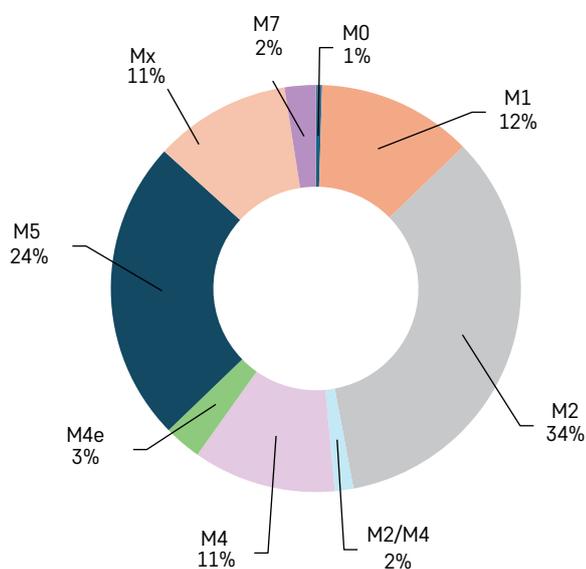
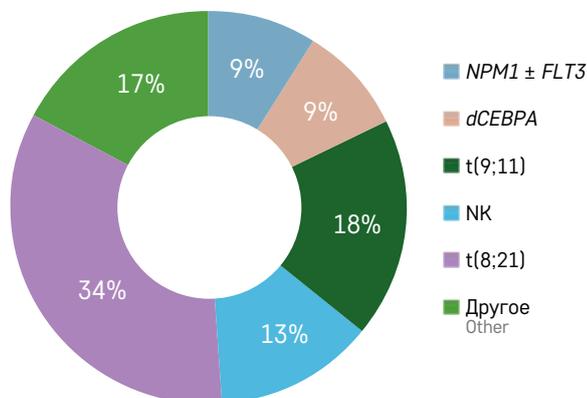


Рисунок 3
Распределение пациентов «истинно» промежуточной группы риска по молекулярно-генетическим подгруппам

Figure 3
The distribution of the “true” intermediate-risk patients by molecular and genetic subgroups



была достигнута у 200 пациентов (85,1% от начавших терапию), при этом у 145 (72,5%) из них зафиксирована МОБ-негативная ремиссия, а 20 человек были рестратифицированы в связи с первичной рефрактерностью (бластоз > 15% в КМ, МОБ > 5%).

До оценки статуса ремиссии умерли 14 пациентов (4 – лейкостаз, 10 – инфекционные осложнения). Один ребенок умер в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями до начала курса консолидации.

По окончании индукции из исследования были исключены 8 пациентов в связи с невозможностью дальнейшего проведения интенсивной терапии ввиду инфекционных осложнений. Дальнейшая терапия у данных пациентов проводилась по индивидуальным

программам, включающим в себя применение эпигенетических агентов (венетоклакс). Девять пациентов на момент анализа находились в постиндукционном периоде.

Курс консолидации I (НАМ) получили 184 пациента. Химиотерапия включала в себя цитарабин, митоксантрон. После консолидации I 10 пациентов рестратифицированы в группу высокого риска: 4 в связи с сохранением МОБ ≥ 0,1%, 6 по решению протокольной группы. У 1 пациента из подгруппы нормального кариотипа после консолидации I зафиксирован ранний изолированный ЦНС-рецидив. Шесть детей умерли из-за инфекционных осложнений. Тринадцать пациентов ожидают начала проведения консолидации II.

Консолидацию II (НАЕ) и III (hAlda) согласно протоколу получили 152 и 148 пациентов соответственно. После блока НАЕ 3 ребенка умерли из-за инфекционных осложнений. У 1 пациента из подгруппы *t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3* с морфологией M5 зафиксирован ранний комбинированный рецидив (КМ + ЦНС). После блока hAlda из-за инфекционных осложнений умерли 6 человек.

Общая схема терапии представлена на *рисунке 4*.

Трехлетняя ОВ для пациентов исследуемой группы составила 77%, БСВ – 47% (*рисунке 5*).

ОВ и БСВ в зависимости от генетических перестроек представлена в *таблице 4* и на *рисунке 6*. Наиболее благоприятной является подгруппа пациентов с *dCEBPA*, ОВ – 81%, БСВ – 60%, что коррелирует с данными международных групп по изучению ОМЛ [26–28].

В ноябре 2021 г. в протокол внесены правки, согласно которым всем больным группы промежуточного риска показано проведение ТГСК в первой клинико-гематологической ремиссии при наличии HLA-идентичного родственного донора. Аллогенная ТГСК в первой ремиссии проведена 4 пациентам: 3 имели полностью совместимого родственного донора, 1 выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора по решению трансплантационного центра. Еще 1 пациент, имеющий полностью совместимого родственного донора, в настоящее время ожидает ТГСК. Все 4 пациента, получившие трансплантацию, живы и находятся в полной ремиссии.

Рецидивы

Рецидивы ОМЛ были зарегистрированы в 28% (59/205) случаев. У 35 (59%) пациентов рецидивы были ранними, развившимися в течение 12 мес от достижения первой ремиссии, из них 7 человек рецидивировали во время лечения. Из цитогенетических перестроек при рецидивах ОМЛ чаще всего встречались *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* ($n = 23$), *t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3* ($n = 11$) и

Рисунок 4
Общая схема терапии пациентов группы промежуточного риска

Figure 4
Flow chart of treatment for the intermediate-risk patients

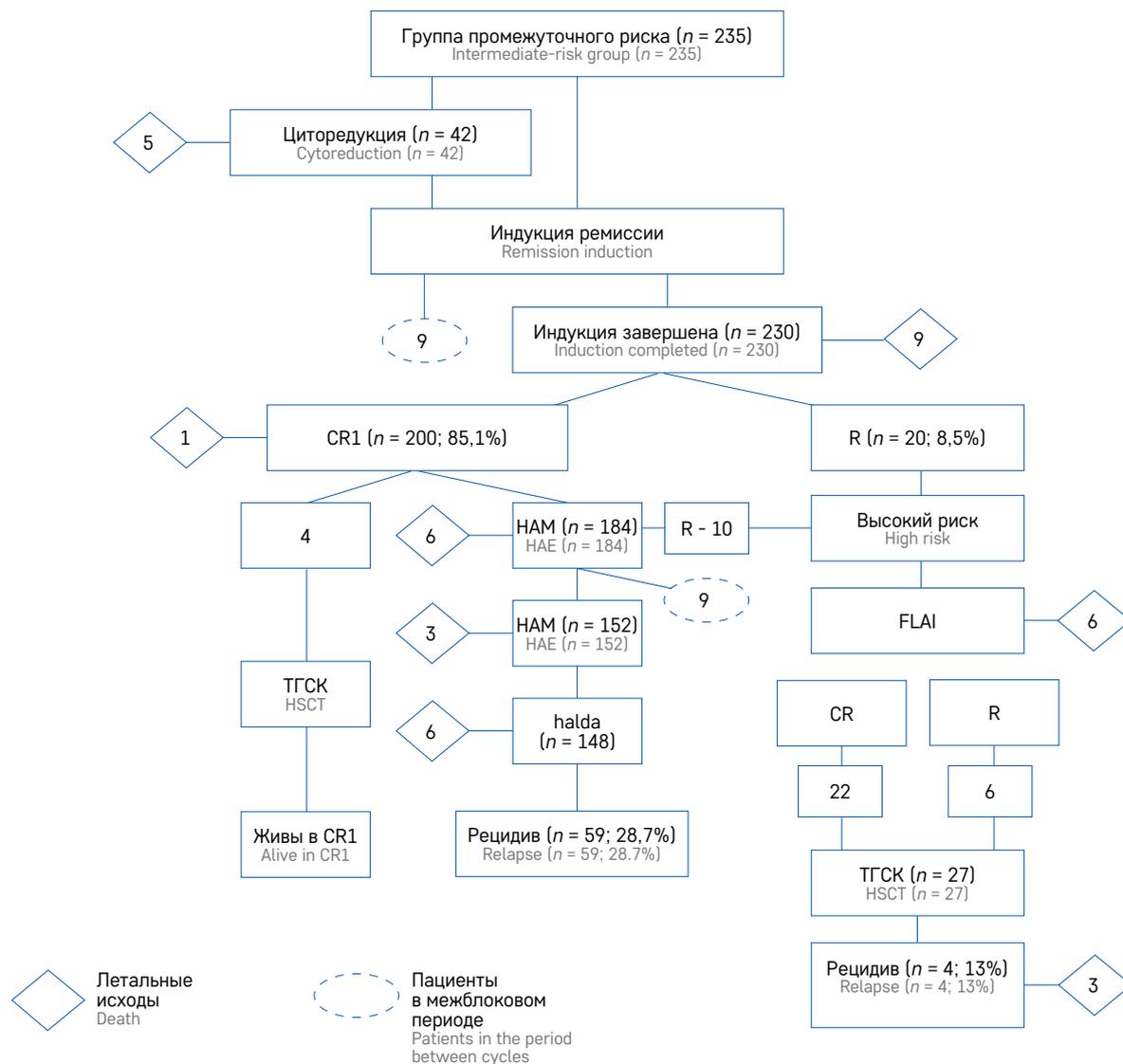
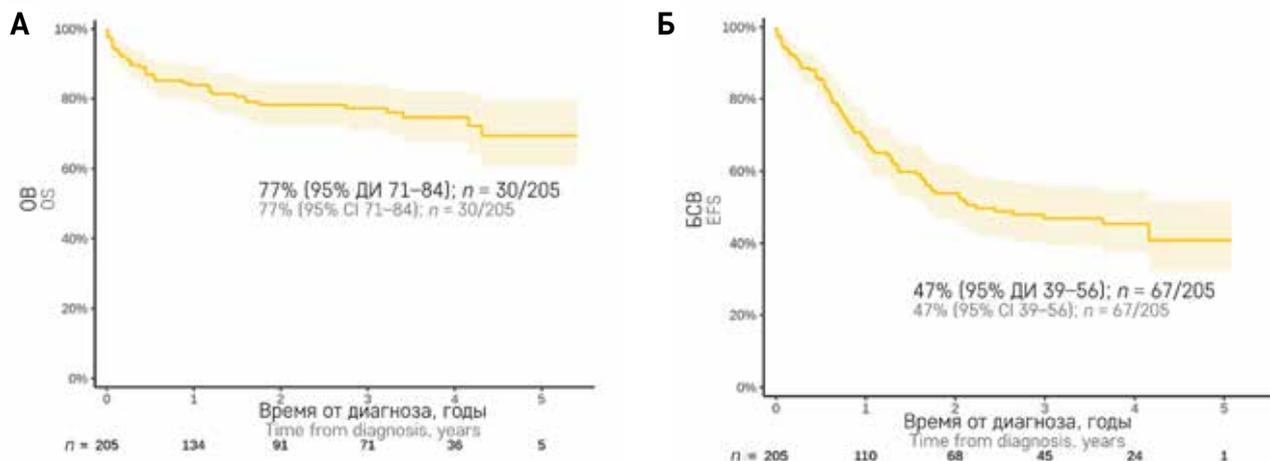


Рисунок 5
Показатели 3-летней ОБ (А) и БСВ (Б) у пациентов группы промежуточного риска
ДИ – доверительный интервал

Figure 5
The 3-year OS (A) and EFS (B) of the intermediate-risk patients
CI – confidence interval



нормальный кариотип ($n = 9$). Общая характеристика рецидивов по цитогенетическим подгруппам представлена в таблице 5.

В настоящее время в России нет единого протокола лечения рецидивов ОМЛ. Все пациенты с рецидивами получают блоки, основанные на режимах терапии флударбином, высокими дозами цитарабина и антрациклинами. После проведения противорецидивной терапии второй ремиссии достигли 39 (66%) из 59 пациентов, 35 из них в дальнейшем выполнена ТГСК, 3 ожидают ее, у 1 зафиксирован второй

рецидив до проведения трансплантации. У 18 пациентов ремиссия не была достигнута на фоне противорецидивной химиотерапии, 13 из них получили ТГСК, в 9 из 13 случаев была достигнута вторая ремиссия: 6 живы, 3 умерли от прогрессии заболевания. Два пациента на момент анализа данных получают курс противорецидивной терапии. Таким образом, согласно данным нашего исследования, выполнимость ТГСК у пациентов с рецидивом ОМЛ составила 81%.

Всего в исследуемой группе пациентов с рецидивами живы 44/59 (74%), в 15 случаях развился второй

Таблица 4
ОВ и БСВ пациентов в зависимости от цитогенетической подгруппы

Table 4
The overall (OS) and event-free (EFS) survival of the patients according to cytogenetic subgroups

Показатель Parameter	t(8;21)	t(9;11) + M5	dCEBPA	NPM1+	NK	Другое Other
Количество рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	23 (32)/71	9 (24)/37	3 (14,2)/21	5 (23,8)/21	9 (39)/23	10 (31,2)/32
Трехлетняя ОВ, % The 3-year OS, %	78 (68–91)	66 (52–84)	81 (66–100)	69 (48–98)	90 (77–100)	81 (66–98)
Трехлетняя БСВ, % The 3-year EFS, %	49 (37–64)	45 (30–67)	60 (40–90)	47 (26–86)	49 (31–77)	35 (18–66)

Рисунок 6
Показатели 3-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов группы промежуточного риска в зависимости от цитогенетической подгруппы

Figure 6
The 3-year OS (A) and EFS (B) of the intermediate-risk patients according to cytogenetic subgroups

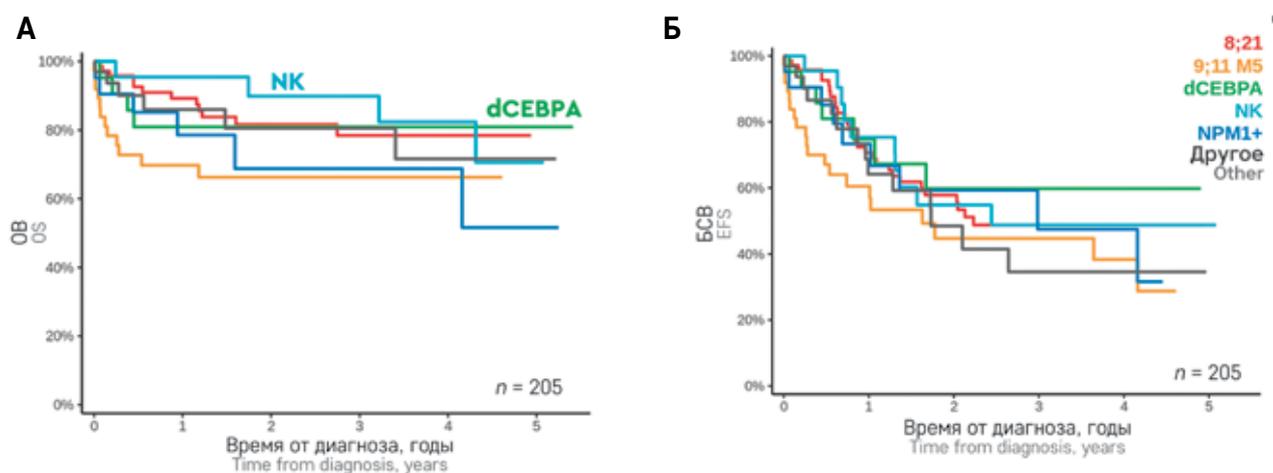


Таблица 5
Характеристика рецидивов по цитогенетическим подгруппам

Table 5
Relapse characteristics by cytogenetic subgroups

Показатель Parameter	IR	t(8;21)	t(9;11) + M5	dCEBPA	NPM1+	NK	Другое Other
Количество рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	59 (28,7)/205	23 (32)/71	9 (24)/37	3 (14,2)/21	5 (23,8)/21	9 (39)/23	10 (31,2)/32
Ранний рецидив, n Early relapse, n	35	14	5	2	3	5	6
Поздний рецидив, n Late relapse, n	24	9	4	1	2	4	4
Костномозговой рецидив, n Bone marrow relapse, n	43	17	5	2	4	6	9
МОБ, n Minimal residual disease, n	3	1	–	–	–	2	–
ЦНС-рецидив, n CNS relapse, n	2	–	–	–	–	1	1
Комбинированный рецидив, n Combined relapse, n	11	5	4	1	1	–	–

рецидив (у 14 после проведенной ТГСК, у 1 до трансплантации). Третья ремиссия достигнута в 4 случаях, 8 пациентов умерли в связи с прогрессией основного заболевания, 3 – получают терапию по поводу второго рецидива.

Обращает на себя внимание группа пациентов с нормальным кариотипом: из 23 человек после первичной терапии было зафиксировано 9 (39%) рецидивов, 5 из которых являлись ранними. Всем 9 пациентам проведена аллогенная ТГСК. Второй МОБ-негативной клинико-гематологической ремиссии достигли все пациенты: 6 после противорецидивной химиотерапии, 3 после ТГСК. У 5 пациентов в дальнейшем зафиксирован второй рецидив основного заболевания. На момент анализа данных живы в ремиссии 6 пациентов, 2 из них в третьей клинико-гематологической ремиссии после 2 аллогенных ТГСК.

Терапия и исходы рецидивов представлены на рисунке 7.

Анализ летальности

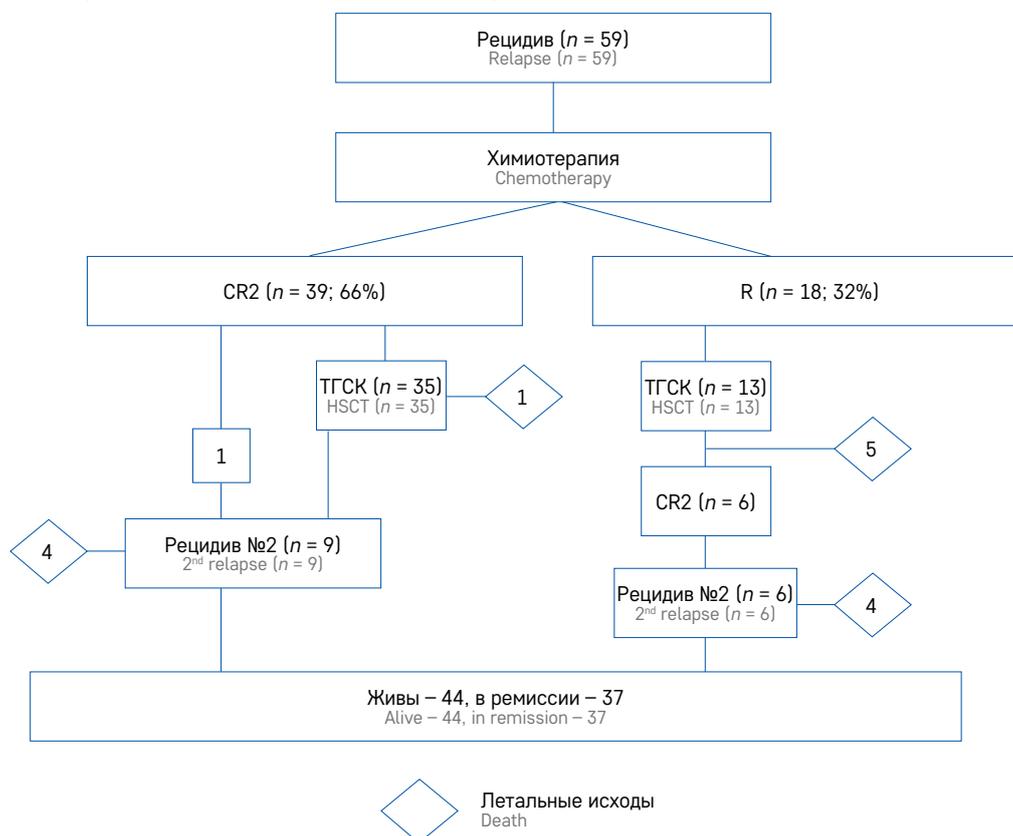
Всего к моменту проведения данного анализа в группе промежуточного риска умерли 44 пациента, что составляет 21,4%. Из них 14 умерли до оценки статуса ремиссии (у 4 смерть связана с развитием лейкостаза, у 10 – с инфекционными осложнениями), 16 – в первой ремиссии, 14 – в прогрессии/рецидиве.

Рисунок 7

Общая схема терапии рецидивов пациентов группы промежуточного риска

Figure 7

Flow chart of relapse treatment for the intermediate risk patients



У всех 16 пациентов, умерших в ремиссии, причиной смерти были инфекционные осложнения. Так, после блока индукции по достижении ремиссии от инфекционных осложнений умер 1 пациент, после блока консолидации I (HAM) – 6 пациентов, после блоков консолидации II (HAE) и III (hAlDa) еще 3 и 6 пациентов соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратификация пациентов на группы риска является ключевым элементом в современной тактике лечения ОМЛ у детей. Современная диагностика, включающая глубокое молекулярно-генетическое профилирование, позволяет проводить первичную стратификацию, а определение МОБ после блоков индукции и консолидации – дальнейшую рестратификацию для более точного распределения пациентов по группам риска [29–31]. Согласно нашим результатам, рестратификация пациентов с учетом МОБ позволила выделить «истинную» группу промежуточного риска, в которой ОВ оказалась относительно высокой – 77%, а БСВ по-прежнему низкой – 47%, что говорит о необходимости дальнейшего совершенствования критериев стратификации и внедрения дополнительных терапевтических опций в терапию детей с ОМЛ. Частота развития первичной

рефрактерности и рецидивов в группе промежуточного риска в нашем исследовании не отличается от международных данных ведущих групп лечения ОМЛ [14, 15, 32]. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на низкие показатели БСВ, обусловленные частым развитием рецидивов, проведение «терапии спасения» с кульминацией в виде аллогенной ТГСК во второй ремиссии приводит к улучшению ОВ. Возможно, полученные данные в дальнейшем позволят расширить показания для ТГСК у детей группы промежуточного риска.

К сожалению, в рамках мультицентрового исследования зарегистрирована высокая летальность – около 10%, вызванная инфекциями, особенно тревожной является летальность пациентов, уже достигших клинико-гематологической ремиссии – 16/191 (8,3%).

Полученные нами результаты показывают, что эффективность проведения химиотерапии по протоколу ОМЛ-MRD-2018 для группы промежуточного риска сопоставима с результатами международных групп по изучению ОМЛ у детей.

Принимая во внимание гетерогенность цитогенетических подгрупп, очевидной является необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических особенностей лейкоемического пула для поиска новых прогностических маркеров и определения дальнейшей тактики терапии.

Следует еще раз подчеркнуть, что существенное улучшение нынешних результатов терапии ОМЛ возможно только с появлением новых эффективных препаратов и их комбинаций. Уже опубликованы работы, показывающие снижение риска рецидива ОМЛ при добавлении к терапии гемтузумаба озогамидина для ОМЛ с перестройками гена *KMT2A* и *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* [33–35]. Ожидают соответствующих исследований у детей комбинации интенсивной химиотерапии с венетоклаксом и поддерживающая терапия пероральными гипометилирующими агентами. Очень важными являются дальнейшие молекулярные исследования пациентов

с рецидивами ОМЛ для понимания отличий их заболевания от пациентов, оставшихся в первой ремиссии.

В целом полученные нами результаты показывают, что эффективность протокола ОМЛ-MRD-2018 у пациентов группы промежуточного риска сопоставима с результатами международных групп по изучению ОМЛ у детей, что является особенно важным в контексте проспективного истинно мультицентрового исследования, в которое включено 54 клиники из разных регионов России. Создание эффективно работающей мультицентровой исследовательской группы является необходимой базой и залогом дальнейшего прогресса в лечении ОМЛ у детей в нашей стране.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Vasilyeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-5286>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-1726>

Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>

Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>

Alenikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Itov A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>

Kashpor S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5220-7412>

Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

- Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia – Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2022; 11 (3): 504.
- Elgarten C.W., Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32 (1): 57–66.
- Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., Ma X., Zeidan A.M. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019; 36: 70–87.
- Калинина И.И., Масчан А.А., Олшанская Ю.В. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей: учебное пособие. М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2021. 104 с. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V., et al. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children: a study guide. M.: D. Rogachev NMRCPhOI of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2021. 104 p. (In Russ.).]

5. Czogała M., Balwierz W., Pawińska-Wąsikowska K., Książek T., Bukowska-Strakova K., Czogała W., et al. Advances in the first line treatment of pediatric acute myeloid leukemia in the polish pediatric leukemia and lymphoma study group from 1983 to 2019. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (18): 4536.
6. Bonaventure A., Harewood R., Stiller C.A., Gatta G., Clavel J., Stefan D.C., et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol* 2017; 4 (5): e202–17.
7. Burnett A.K., Hills R.K., Russell N. Twenty five years of UK trials in acute myeloid leukaemia: what have we learned? *Br J Haematol* 2020; 188 (1): 86–100.
8. 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.
9. Egan G., Chopra Y., Mourad S., Chiang K.-Y., Hitzler J. Treatment of acute myeloid leukemia in children: A practical perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e28979.
10. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML–MM-2006 protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (1): 20–35. (In Russ.)].
11. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., 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 (7): 1703–19.
12. Vujkovic M., Attiyeh E.F., Ries R.E., Goodman E.K., Ding Y., Kavcic M., et al. Genomic architecture and treatment outcome in pediatric acute myeloid leukemia: A Children's Oncology Group report. *Blood* 2017; 129 (23): 3051–8.
13. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.-M., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–28.
14. Rubnib J.E., Razzouk B.I., Lensing S., Pounds S., Pui C.-H., Ribeiro R.C. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109 (1): 157–63.
15. Kelly M.J., Horan J.T., Alonzo T.A., Eapen M., Gerbing R.B., He W., et al. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (2): 269–75.
16. 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 [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 165–77. (In Russ.)].
17. Buldini B., Maurer-Granofszky M., Varotto E., Dworzak M.N. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front Pediatr* 2019; 7: 412.
18. Михайлова Е.В., Дагестани А.Н., Кашпор С.А., Плясунова С.А., Конюхова Т.В., Дубровина М.Э. и др. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с острым миелоидным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; 23 (1): 73–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-73-85 [Mikhailova E.V., Dagestani A.N., Kashpor S.A., Plyasunova S.A., Konyukhova T.V., Dubrovina M.E., et al. Flow cytometric and cytomorphological definition of remission achievement in children with acute myeloid leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (1): 73–85. (In Russ.)].
19. ISCN 2024 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res* 2024; 164 (Suppl 1): 1–224.
20. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H.J., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., et al. Standardization and quality control studies of “real time” quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2318–57.
21. Sendker S., Awada A., Domagalla S., Sendker M., Orhan E., Hoffmeister L.M., et al. RUNX1 mutation has no prognostic significance in paediatric AML: a retrospective study of the AML-BFM study group. *Leukemia* 2023; 37 (7): 1435–43.
22. Döhner K., Paschka P. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future. *Hema-*

- tology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014 (1): 34–43.
23. Klein K., Kaspers G., Harrison C.J., Berna Beverloo H., Reedijk A., Bongers M., et al. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, *cKIT* and *RAS* mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: Results from an international retrospective study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (36): 4247–58.
24. Qiu K.-Y., Liao X.-Y., Li Y., Huang K., Xu H.-G., Fang J.-P., Zhou D.-H. Outcome and prognostic factors of CBF pediatric AML patients with t(8;21) differ from patients with inv(16). *BMC Cancer* 2023; 23 (1): 476.
25. Слинин А.С., Быданов О.И., Карачунский А.И. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (3): 34–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-34-39 [Slinin A.S., Bydanov O.I., Karachunskiy A.I. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (3): 34–9. (In Russ.)].
26. de Morais R.V., de Souza M.V., de Souza Silva K.A., Pablo S., Cunha Lorenzoni M., Fernandes Lorea C., et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97 (2): 204–10.
27. Tseng S., Lee M.E., Lin P.C. A Review of Childhood Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Novel Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16 (11): 1614.
28. Ho P.A., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Pollard J., Stirewalt D.L., Hurwitz C., et al. Prevalence and prognostic implications of *CEBPA* mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2009; 113 (26): 6558–66.
29. Loken M.R., Alonzo T.A., Pardo L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., Hirsch B.A., et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with *de novo* acute myeloid leukemia: A report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012; 120 (8): 1581–8.
30. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205 [Semchenkova A.A., Illarionova O.I., Demina I.A., Mikhailova E.V., Zerkalnikova E.A., Zakharova E.S., et al. Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (4): 186–205. (In Russ.)].
31. Steinbach D., Bader P., Willasch A., Bartholomae S., Debatin K.-M., Zimmermann M., et al. Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (6): 1353–9.
32. Christakopoulos G.E., Walker K.N., Smith J., Takemoto C.M., Zheng Y., Pui C.-H., et al. Clinical characteristics and outcomes of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis managed with different cytoreductive methods. *Cancer* 2023; 129 (12): 1873–84.
33. Pollard J.A., Guest E., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Loken M.R., Eidschink Brodersen L., et al. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric *KMT2A*-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2021; 39 (28): 3149–60.
34. Lambert J., Pautas C., Terré C., Raffoux E., Turlure P., Caillot D., et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: Final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019; 104 (1): 113–9.
35. Fenwarth L., Fournier E., Cheok M., Boyer T., Gonzales F., Castaigne S., et al. Biomarkers of gemtuzumab ozogamicin response for acute myeloid leukemia treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (16): 5626.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 25.02.2025



EDN: VERVXH

Контактная информация:

Калинина Ирина Игоревна,
канд. мед. наук, врач-гематолог отделения
детской гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: burbir@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

Результаты регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей в России

И.И. Калинина¹, Д.А. Венёв¹, М.Н. Садовская¹, Ю.В. Старичкова², К.А. Воронин¹,
Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Зеркаленкова¹, М.В. Гаськова¹, А.М. Попов¹, М.Э. Дубровина¹,
А.И. Манджиева¹, В.В. Лебедев³, Р.Н. Супрун³, А.П. Шапочник⁴, В.Ю. Шапиро⁵,
Т.Г. Кадричева⁶, Э.В. Якупова⁷, Л.В. Моисеева⁸, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹, М.А. Масчан¹

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

²ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва

³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁴ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», Оренбург

⁵ГАУЗ «Детская республиканская больница Минздрава Республики Татарстан», Казань

⁶КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

⁷ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

⁸ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

На базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России впервые было проведено проспективное регистрационное наблюдательное исследование, посвященное оценке терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и ее исходов у детей в региональных онкогематологических центрах Российской Федерации (РФ). Цель – представить результаты регистрационного исследования ОМЛ у детей в РФ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 380 пациентов (205 мальчиков и 175 девочек) с впервые диагностированным ОМЛ с медианой возраста 6,6 года (52 дня – 18 лет) и медианой уровня лейкоцитов в дебюте $17,7 (0-540) \times 10^9/\text{л}$. Гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у 52 (13,6%) пациентов, нейролейкоз – у 55 (14%), экстрамедуллярное поражение – у 60 (16%). Все пациенты были разделены на 3 группы риска: стандартный риск – 92, промежуточный риск – 99, и высокий риск – 189. Первой клинико-гематологической ремиссии (ПР1) достигли – 324 (85%) пациента, ранняя летальность составила 8,4%. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 8,3 года (1,5 мес – 11,5 лет). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) во всей группе составила $0,60 \pm 0,025$, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – $0,42 \pm 0,025$, кумулятивный риск рецидива (КРР) – $0,37 \pm 0,027$. Ухудшающим прогностическим фактором ОМЛ было наличие инициального экстрамедуллярного поражения (ОВ $0,47 \pm 0,06$ и БСВ $0,37 \pm 0,06$) и гиперлейкоцитоза (ОВ $0,47 \pm 0,07$ и БСВ $0,25 \pm 0,06$), но на КРР данные факторы влияния не оказали. Наиболее низкая ОВ была среди пациентов с моносомией 7-й хромосомы и $t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10$ и составила $0,2 \pm 0,2$ и $0,14 \pm 0,1$ соответственно. Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в ПР1 существенно улучшило показатели ОВ ($0,84 \pm 0,05$), БСВ ($0,77 \pm 0,06$) и КРР ($0,18 \pm 0,05$) у пациентов группы высокого риска. Большинство аллогенных ТГСК было выполнено от гаплоидентичного донора – 51%, от неродственного – 25%, от геноидентичного – 18%. У 50 пациентов, кто получил ТГСК в статусе активного заболевания, ОВ составила 50%. Из 189 пациентов группы высокого риска лишь 67 (35%) получили ТГСК в ПР1. ОВ и БСВ региональных пациентов составили $0,51 \pm 0,033$ и $0,38 \pm 0,032$ соответственно, КРР – $0,36 \pm 0,04$. Рецидивы были зарегистрированы у 37% пациентов из тех, кто достиг ПР1. Всего за время исследования умерли 157 (41%) пациентов, 112 из региональных центров. ОВ для детей с ОМЛ в РФ составила 60%. Основными неудачами терапии были токсическая летальность, которая составила 16%, и рецидивы – 37%. В 2018 г. специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был разработан протокол ОМЛ-MRD-2018, применимый в региональных клиниках, который направлен на снижение токсической (инфекционной) летальности, что позволит увеличить ОВ минимум на 10%, а также на обеспечение ТГСК всем пациентам группы высокого риска.

Ключевые слова: дети, регистрационное исследование острого миелоидного лейкоза, терапия острого миелоидного лейкоза

Калинина И.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 26–38. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2025
Accepted 25.02.2025

The results of a registry study on acute myeloid leukemia in Russian children

I.I. Kalinina¹, D.A. Venyov¹, M.N. Sadovskaya¹, Yu.V. Starichkova², K.A. Voronin¹, Yu.V. Olshanskaya¹,
E.A. Zerkalenkova¹, M.V. Gaskova¹, A.M. Popov¹, M.E. Dubrovina¹, A.I. Mandzhieva¹, V.V. Lebedev³,
R.N. Suprun³, A.P. Shapochnik⁴, V.Yu. Shapiro⁵, T.G. Kadriчева⁶, E.V. Yakupova⁷, L.V. Moiseeva⁸,
G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹, M.A. Maschan¹

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

²MIREA – Russian Technological University, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

⁴Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg

⁵The Republican Children's Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

⁶Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk

⁷The Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

⁸Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk

We conducted a prospective observational registry study at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center aiming to evaluate acute myeloid leukemia (AML) treatment and its outcomes in children in regional oncology/hematology centers of Russia as well as to report the results. 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. We enrolled a total of 380 patients (205 boys and 175 girls) with newly diagnosed AML with the median age of 6.6 years (52 days to 18 years) and the median white blood cell count at disease onset equaling $17.7 (0-540) \times 10^9/L$. Fifty-two patients (13.6%) had WBC count greater than $100 \times 10^9/L$ (hyperleukocytosis), 55 patients (14%) presented with neuroleukemia, and 60 (16%) had extramedullary lesions. The enrolled patients were stratified into a standard risk (92 patients), intermediate risk (99) or high risk (189) group. The first clinical and hematological remission (CR1) was achieved in 324 patients (85%), with early mortality rate reaching 8.4%. The median follow-up of the survivors was 8.3 years (1.5 months to 11.5 years). The 5-year overall survival (OS) in the entire cohort was 0.60 ± 0.025 , the 5-year event-free survival (EFS) – 0.42 ± 0.025 , and the cumulative incidence of relapse (CIR) – 0.37 ± 0.027 . Initial extramedullary lesions (OS 0.47 ± 0.06 and EFS 0.37 ± 0.06) and hyperleukocytosis (OS 0.47 ± 0.07 and EFS 0.25 ± 0.06) led to a poorer prognosis in the AML patients, but CIR was not affected by these factors. The lowest OS rate was observed in the patients with monosomy 7 and with $t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10$, totaling 0.2 ± 0.2 and 0.14 ± 0.1 , respectively. Hematologic stem cell transplantation (HSCT) performed in CR1 significantly improved OS (0.84 ± 0.05), EFS (0.77 ± 0.06) and CIR (0.18 ± 0.05) in the high-risk patients. The majority of allogeneic HSCTs were performed using cells from haploidentical (51%), unrelated (25%) and genodentical donors (18%). In the 50 patients treated with HSCT while in active disease, the OS was 50%. Out of 189 high-risk patients, only 67 (35%) underwent HSCT in CR1. The OS and EFS of the patients from regions were 0.51 ± 0.033 and 0.38 ± 0.032 , respectively. The CIR was 0.36 ± 0.04 . Relapses were reported in 37% of the patients who had achieved CR1. A total of 157 (41%) patients died during the study, out of which 112 patients had been treated at regional hospitals. The OS in the AML pediatric patients in Russia was 60%. The main treatment failures were toxic deaths (16%) and relapses (37%). In 2018, healthcare professionals of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology developed the AML-MRD-2018 protocol that could also be implemented in regional clinics, aiming to reduce toxic (infectious) death rates and thus increase the OS by at least 10% as well as to ensure HSCT accessibility for all high-risk patients.

Key words: children, acute myeloid leukemia registry study, acute myeloid leukemia treatment

Kalinina I.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 26–38.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-26-38

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является пятым по частоте злокачественным заболеванием у педиатрических пациентов и занимает значимое место в структуре детской смертности. В отличие от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), в отношении которого с начала 1990-х годов проводятся проспективные мультицентровые исследования эффективности последовательных поколений протоколов «Москва–Берлин», направленных на улучшение результатов и снижение токсичности химиотерапии, крупных кооперативных исследований в лечении ОМЛ в Российской Федерации (РФ) не проводилось до 2018 г., хотя общая стратегия терапии, заимствованная из протоколов немецкой группы ВФМ 1993, 1998 и 2004 гг., использовалась практически повсеместно. Также в отличие от ОЛЛ проведение мультицентровых исследований по ОМЛ не являлось насущной потребностью, поскольку отсутствовали ключевые компоненты точной диагностики и успешной риск-адаптированной терапии, а именно доступность цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, оценка минимальной остаточной болезни (МОБ), возможность своевременной аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК). Кроме того, арсенал терапевтических средств при ОМЛ не пополнялся в течение практически 30 лет, что также являлось важным демотивирующим фактором для создания лечебных протоколов, обоснованно претендующих на существенное улучшение результатов.

В связи с появлением технической базы, кадрового ресурса и отработкой логистики проведения инициального морфологического, цитогенетического

исследований и иммунофенотипирования лейкоэмической популяции, дающих определяющую прогностическую информацию, встала необходимость проведения «аудита» основных параметров технологии терапии ОМЛ и ее исходов в онкогематологических центрах в регионах РФ.

Эта цель была реализована в рамках регистрационного исследования, основными задачами которого были изучение генетического профиля ОМЛ в репрезентативной выборке пациентов детского возраста в РФ, анализ протоколов и основных показателей эффективности и токсичности терапии.

Кроме того, в рамках исследования была осуществлена попытка оптимизации сроков аллогенной ТГСК у пациентов высокого риска (high risk, HR) (неблагоприятные инициальные цитогенетические аномалии).

Регистрационное исследование было призвано заложить основу для создания национального протокола лечения ОМЛ и проведения первого в РФ истинно мультицентрового проспективного исследования, свободного от селекции пациентов.

Цель настоящей работы – представить результаты регистрационного исследования ОМЛ у детей в РФ, проведенного в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистрационное проспективное наблюдательное исследование ОМЛ в РФ было проведено на базе НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2013 по 2018 г., за данный период времени были исследо-

Correspondence:

Irina I. Kalinina,
Cand. Med. Sci., a hematologist
at the Department of Pediatric Hematology/
Oncology of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 117 bldg. 1, Leninsky prospekt,
119571, Moscow, Russia
E-mail: burbir@mail.ru

ваны образцы костного мозга (КМ), полученные от 694 пациентов с подозрением на ОМЛ в возрасте 0 до 18 лет из клиник РФ, которые подписали соглашение на участие в исследовании. Всего в исследовании приняли участие 67 клиник. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Все исследования проведены в лабораториях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Диагноз первичного ОМЛ был установлен 492 (71%) пациентам на основании выявления $\geq 20\%$ бластных клеток миелоидной линии дифференцировки в КМ или любого содержании бластных клеток при наличии патогномоничной цитогенетической или молекулярно-генетической аномалии. Морфологический вариант устанавливали согласно франко-американо-британской (French-American-British, FAB) классификации [1]. Пациенты с ОМЛ в исходе клональной эволюции незлокачественных гематологических заболеваний, ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, после предшествующей химиотерапии по поводу другой опухоли или ОЛЛ, с острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом, с хроническим миелолейкозом не включались в данное исследование.

Имунофенотипирование выполняли методом многоцветной (6–10-цветной) проточной цитометрии с использованием стандартных наборов антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам. При помощи иммунофенотипирования подтверждали диагноз ОМЛ, а также диагностировали мегакарио-бластный и эритроидный варианты ОМЛ [2–5].

Цитогенетическое исследование – кариотипирование клеток КМ проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методикам [6]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$, $inv(16)(p13.1q22)/CBF\beta::MYH11$, $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$, $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLLT3$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$, $t(6;9)(p22;q34)/DEK::NUP214$, $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ с перестройкой гена *MECOM (EVI1)*, $t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG$, $t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6$, перестроек генов *KMT2A*, *ETV6*, *NUP98*, *GLIS2* проводили последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Гибридизацию проводили согласно инструкциям фирм-производителей. Все цитогенетические данные описывали в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры ISCN 2016 [7].

Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с

моноплексной (для $t(1;22)(p13.3;q13.3)/RBM15::MKL1$) либо мультиплексными (для $t(10;11)(p12;q23)/KMT2A::MLLT10$ и $t(10;11)(p12;q21)/PICALM::MLLT10$) системами праймеров и Taqman-проб. Для детекции химерного транскрипта *RBM15::MKL1* использовали систему праймеров S. Dolz и соавт. [8] с Taqman-пробой собственного дизайна (не опубликована). Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *KMT2A::MLLT10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров и Taqman-проб к гену *KMT2A* [9] и обратных праймеров к гену *MLLT10* собственного дизайна [10]. Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *PICALM::MLLT10* применяли мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров [11] и Taqman-проб (собственный дизайн, не опубликован) к гену *PICALM* и обратных праймеров к гену *MLLT10* [10].

Для данного исследования была разработана уникальная база данных [12, 13].

Определения

Полная клинико-гематологическая ремиссия (ПР) констатировалась при отсутствии клинических проявлений лейкемии (в том числе гепато- и спленомегалии по данным пальпации), $< 5\%$ бластных клеток в нормоклеточном КМ и восстановлении гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина в гемограмме $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $> 100 \times 10^9/\text{л}$ и 100 г/л соответственно; отсутствию экстрамедуллярного поражения (ЭМП). Оценка достижения первой ПР (ПР1) проводилась по восстановлению гемопоэза после курса индукционной терапии и не позднее 42-го дня от начала лечения при отсутствии или частичном восстановлении гемопоэза. Критерием первичной рефрактерности являлось отсутствие ПР1 после блока индукции. Рецидив определялся как выявление более 10% лейкемических бластов в КМ или ЭМП и/или любого количества бластных клеток в КМ с однозначными морфологическими признаками злокачественности (например, палочки Ауэра) не менее чем через 1 мес после установления ПР1. Гиперлейкоцитоз определялся как инициальный уровень лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ по данным гемограммы. Нейролейкоз устанавливали на основании обнаружения любого количества бластов в цитопрепарате цереброспинальной жидкости либо ≥ 5 мононуклеаров в 1 мкл цереброспинальной жидкости и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или иных нервов.

Пациенты были стратифицированы на 3 группы риска согласно критериям протокола ОМЛ-ММ-2006 с адаптацией по международной классификации ELN [14, 15]. В группу стандартного риска (standard risk, SR) вошли пациенты с $inv(16)(p13.1q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)/CBF\beta::MYH11$; $t(8;21)(q22;q22.1)/$

RUNX1::RUNX1T1; биаллельными мутациями *CEBPA*. К группе промежуточного риска (intermediate risk, IR) были отнесены пациенты с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с аллельным соотношением $< 0,5$; нормальным кариотипом (normal karyotype, NK), *t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A::MLL2*; с генетическими поломками, не относящимися к SR и HR. В группу HR были отнесены пациенты, имеющие другие перестройки гена *KMT2A*, *t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*, *inv(3)(q21.3q26.2)* или *t(3;3)(q21.3;q26.2)* с перестройкой гена *MEDCOM (EVI1)*, моносомию 5 или *del(5q)*, моносомию 7, моносомию 17 или *del(17p)*, *t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214*, *t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG*, комплексный кариотип, мутации в гене *RUNX1*, *FLT3-ITD*, варианты M6 и M7 ОМЛ.

Терапия ОМЛ проводилась по протоколам, принятым в клинике, где лечился пациент. Ремиссия оценивалась после индукции – 1 или 2 курсов химиотерапии (согласно протоколу). Подробный анализ и сравнение блоков терапии, доз химиопрепаратов и результатов различных протоколов терапии не проводились.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения XLSTAT и электронной таблицы Excel. Вероятность 5-летней общей (ОВ) и 5-летней бессобытийной (БСВ) выживаемости рассчитана по методу Каплана–Майера и приведена со стандартной ошибкой, рассчитанной по методу Гринвуда. ОВ определяли как продолжительность жизни от даты постановки диагноза ОМЛ до смерти независимо от причины, БСВ – как продолжительность от даты постановки диагноза ОМЛ до первого события (рефрактерность, рецидив, вторая опухоль, смерть). Кумулятивный риск рецидива (КРР) считали от даты достижения ремиссии до развития рецидива, конкурирующее событие – смерть в ремиссии, рассчитывалось на 5 лет от достижения ПР1 и приведено со стандартной ошибкой. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных 22.11.2024. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи *log-rank*-теста, КРР – при помощи теста Грея. Для количественных данных определяли медиану, а также максимум и минимум вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами определялась методами Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса для непрерывных переменных, χ^2 и точного теста Фишера (при $n < 5$) для категориальных переменных. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Анализировались инициальные биологические характеристики опухоли (количество лейкоцитов, наличие ЭМП и нейролейкоза, морфологические и генетические особенности) их влияние на ОВ, БСВ и КРР заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 492 пациентов, включенных в исследование, у 38 был синдром Дауна, у 68 – острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), у 6 – изолированная миелосаркома без поражения костного мозга: эти подтипы ОМЛ были исключены из анализа. Таким образом, в статье анализируются результаты терапии у 380 пациентов (205 мальчиков и 175 девочек) с первичным ОМЛ.

Медиана возраста во всей группе составила 6,6 года (52 дня – 18 лет). Медиана уровня лейкоцитов в дебюте – $17,7 (0–540) \times 10^9/\text{л}$, содержание бластных клеток в костном мозге – 63% (0–100%). Гиперлейкоцитоз был зарегистрирован у 52 (14%) пациентов, возраст детей с гиперлейкоцитозом не отличался от пациентов без гиперлейкоцитоза – медиана 7 лет (3 месяца – 17,8 года).

Нейролейкоз в дебюте заболевания был зарегистрирован у 55 (14%) пациентов. Медиана показателей инициального лейкоцитоза в группе пациентов с нейролейкозом составила $24 (0–428) \times 10^9/\text{л}$, у 7 пациентов был гиперлейкоцитоз, медиана возраста – 5,8 года (4,8 месяца – 17,6 года). Из генетических перестроек у пациентов с инициальным нейролейкозом наиболее часто встречались *CBF* – у 19 (35%), *KMT2A* – у 15 (27%), NK – у 7 (12%). У 20 пациентов нейролейкоз сочетался с ЭМП.

Всего ЭМП на момент диагностики ОМЛ было зарегистрировано у 60 (16%) из 380 пациентов, медиана их возраста составила 7 лет (51 день – 17,5 лет), инициального лейкоцитоза – $22 (0–428) \times 10^9/\text{л}$; у 8 пациентов был гиперлейкоцитоз. Основными генетическими перестройками у пациентов с ЭМП были аномалии генов *CBF* – 22 (37%) и *KMT2A* – 15 (25%), NK встречался в 7 (12%) случаях.

Исходя из результатов генетического обследования согласно стратификации, пациенты были разделены на 3 группы риска: SR – 92, IR – 99, и HR – 189. Восемнадцать пациентов из группы IR (протокол ОМЛ-ММ-2006) ретроспективно рестратифицированы в группу HR в связи с выявлением у них генетических аномалий высокого риска, таких как перестройки генов *NUP98* ($n = 6$), *KMT2A* ($n = 3$), *ETV6* ($n = 1$), комплексные перестройки ($n = 3$), *t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214* ($n = 2$), моносомия 5-й и 7-й хромосом и *t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG* (по 1 пациенту). В таблице 1 представлены инициальные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ОМЛ, включенных в регистр. У 12 (3%) пациентов встречалась мутация *FLT3-ITD* и у 1 пациента – *FLT3-TKD*.

Двадцати пяти пациентам инициальная люмбальная пункция не была проведена в связи

с гиперлейкоцитозом и/или наличием признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Терапия, проводимая пациентам с ОМЛ, представлена в таблице 2.

Результаты терапии

Три (0,8%) пациента умерли до начала терапии и 33 (8%) – до точки оценки ремиссии (т. е. в течение 28 дней от окончания курса индукции ремиссии). ПР1 после курса индукции достиг 291 (77%) из 377 пациентов, получивших хотя бы 1 введение химиопрепаратов. Первично-рефрактерное течение

было зарегистрировано у 49 (11%) пациентов, нет данных о достижении ПР1 у 4 (1%). Из 49 пациентов, не достигших ПР1 после блока индукции, 33 достигли ПР1 в последующем (14 после химиотерапии и 19 после аллогенной ТГСК). Таким образом, суммарно ПР1 достигли 324 (86%) пациентов. В ПР1 умерли 26 (8%).

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 8,3 года (2,5 мес – 11,5 лет). На момент окончания исследования у 121 пациента развился рецидив ОМЛ, что составило 32% от всех включенных в исследование и 37% от тех, кто достиг ПР1.

Таблица 1

Инициальные клинико-лабораторные характеристики детей с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование

Table 1

Initial clinical and laboratory characteristics of the children with acute myeloid leukemia (AML) included in the registry study

Показатель Parameter	Всего Total	Группа риска Risk group			p*
		SR	IR	HR	
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	380	92 (24)	99 (26)	189 (50)	
Мальчики/девочки Male/female	205:175	49:43	48:51	108:81	0,37
Возраст, медиана (разброс), годы: Median age (range), years:	6,6 (0,14–18)	7,0 (0,68–17)	8,0 (0,4–17,8)	4,1 (0,14–18)	0,003
≤ 2, n (%)	95	9 (10)	21 (21)	65 (34)	
2–10, n (%)	148	47 (51)	36 (36)	65 (34)	
≥ 10, n (%)	137	36 (39)	42 (43)	59 (32)	
Лейкоциты, медиана (разброс), × 10 ⁹ /л: White blood cells, median (range), × 10 ⁹ /L:	17,7 (0–540)	23,5 (0–347)	11,4 (0,6–540)	18 (0–462)	0,16
≤ 20, n (%)	182 (48)	39 (42)	51 (52)	92 (49)	
20–50, n (%)	68 (18)	22 (24)	15 (15)	30 (16)	
50–100, n (%)	48 (12)	12 (13)	12 (12)	25 (13)	
≥ 100, n (%)	52 (14)	13 (14)	12 (12)	27 (14)	
нет данных, n (%) no data, n (%)	30 (8)	6 (7)	9 (9)	15 (8)	
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	52 (14)	13 (14)	12 (12)	27 (14)	0,82
Нейролейкоз, n (%) Neuroleukemia, n (%)	55 (14)	18 (20)	11 (11)	26 (14)	0,35
Нет данных, n (%) No data, n (%)	40 (11)	6 (7)	12 (12)	22 (12)	
ЭМП, n (%) Extramedullary lesion, n (%)	60 (16)	22 (24)	9 (9)	29 (15)	0,019
Нет данных, n (%) No data, n (%)	40 (11)	9 (10)	10 (10)	21 (11)	
Вариант по FAB-классификации, n (%): Subtype according to the FAB classification, n (%):					
M0	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	3 (1,5)	
M1	37 (9,2)	13 (14)	10 (10)	14 (7,5)	
M2	78 (21)	38 (41)	22 (22)	18 (9)	
M4	56 (15)	17 (18)	14 (14)	24 (13)	
M4эоз	10 (2)	8 (9)	1 (1)	1 (0,5)	
M5	112 (30)	10 (11)	36 (37)	66 (35)	
M6	11 (3)	0 (0)	0 (0)	11 (6)	
M7	39 (10)	0 (0)	1 (1)**	38 (20)	
Mx	34 (9)	6 (7)	15 (15)	14 (7,5)	
Цитогенетика, n: Cytogenetics, n:					
inv(16)/t(8;21)	33/61	33/58	0/0	0/3****	
t(9;11)/11q23 кроме t(9;11)	34/54		25/1	8/54	
t(9;11)/11q23 except t(9;11)					
Complex/normal	29/60	0/1***	0/36	29/25	
+8/-7 /+21	6/5/6		3/0/4	3/7/2	
Перестройка NUP98/перестройка ETV6 NUP98 rearrangement/ETV6 rearrangement	15/5		0/0	15/5	
t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1	6		0	6	
CBFA2T3::GLIS2	4		0	4	
t(10;11)(p11-15; q21)/PICALM::MLLT10	7		0	7	
t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG	3		0	3	
t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214	2		0	2	
Другие/нет митозов Others/no mitosis	30 / 20		16/14	12/4	

Примечание. Mx – невозможность установить вариант ОМЛ по FAB-классификации; * – где применимо; ** – с мутацией в гене GATA1 и трисомией 21-й хромосомы; *** – CBFA; **** – 2 пациента с дополнительной мутацией в гене c-Kit и у 1 – брат с ОЛЛ.

Notes. SR – standard risk; IR – intermediate risk; HR – high risk. Mx – AML subtype according to the FAB classification cannot be determined; * – where applicable; ** – with GATA1 mutation and trisomy 21; *** – CBFA; **** – 2 patients with an extra mutation in the c-Kit gene and 1 patient whose brother was affected by acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Основные результаты исследования отражены на *рисунке 1*.

Анализ выживаемости

Пятилетняя ОВ во всей группе составила $0,60 \pm 0,025$, 5-летняя БСВ – $0,42 \pm 0,025$, КРР на

5 лет – $0,36 \pm 0,027$. Различия ОВ, БСВ, КРР по группам риска представлены на *рисунке 2*. ОВ в зависимости от выявленных генетических аномалий представлена в *таблице 3*.

Инициальными факторами, влияющими на выживаемость, были наличие ЭМП и гиперлейкоцитоз

Таблица 2
Протоколы терапии, используемые в России для лечения детей с ОМЛ

Table 2
Treatment protocols for children with AML used in Russia

Инициальный протокол терапии Initial protocol	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Не проводилась Was not carried out	3 (0,8)
Непрограммная терапия Non-protocol treatment	5 (1,3)
Нет данных No data	9 (2,4)
НИИ ДОГ ОМЛ 2012 [16, 17] NII DOG AML 2007, 2012 [16, 17]	24 (6,3)
BFM 98 или BFM 2004 [18, 19] BFM 98 or BFM 2004 [18, 19]	132 (34,7)
ОМЛ-ММ-2000 [20] AML-MM-2000 [20]	10 (2,5)
ОМЛ-ММ-2006 [15] AML-MM-2006 [15]	182 (48)
ОМЛ-MRD-2018, пилотная версия [21] AML-MRD-2018, a pilot protocol [21]	15 (4)

Рисунок 1

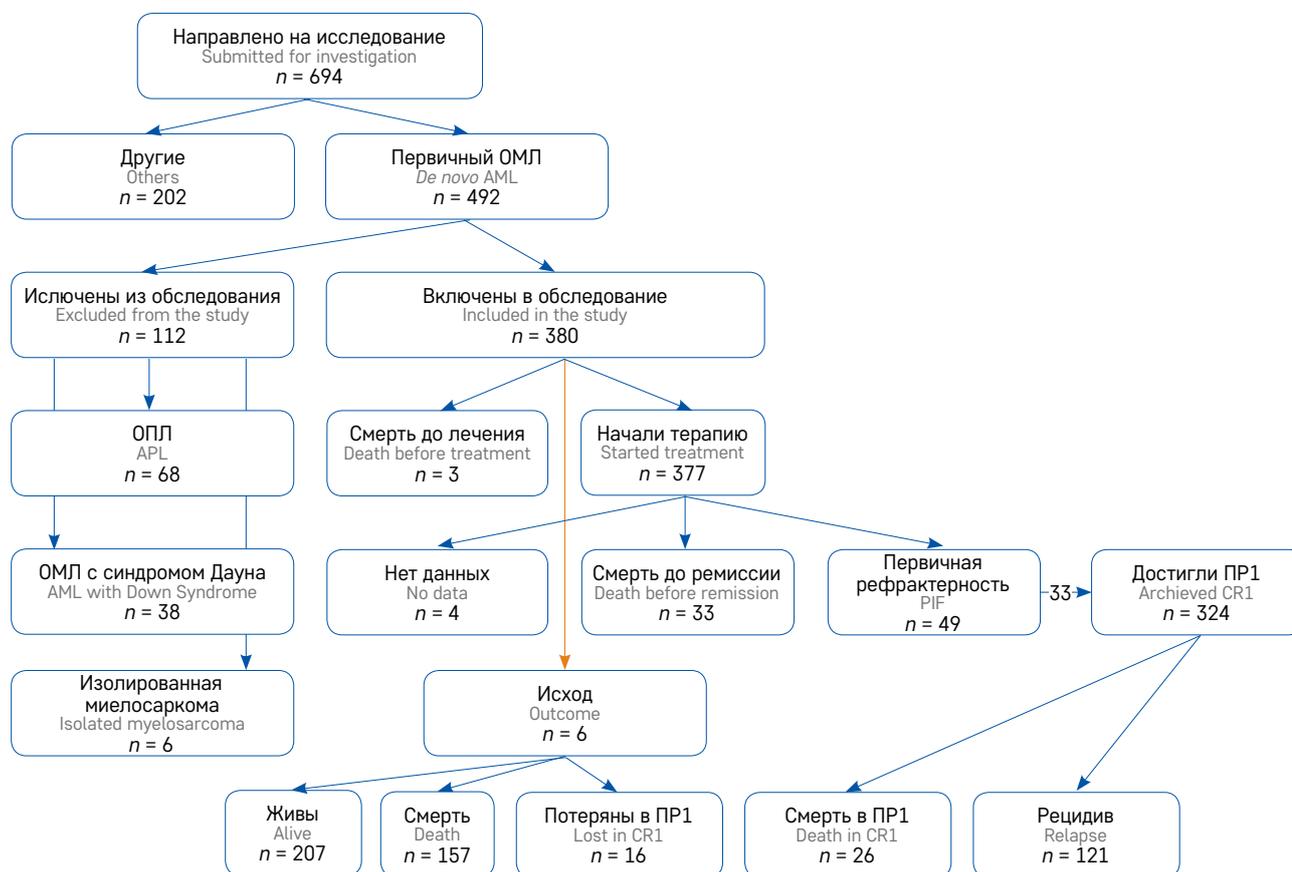
Блок-схема результатов исследования

* – пациенты с ОЛЛ, хроническим миелолейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, вторичным ОМЛ, острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом

Figure 1

A flowchart showing the research results

* – the patients with ALL, chronic myeloid leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, secondary AML, mixed-phenotype acute leukemia



в дебюте заболевания, но они не влияли на КРР. Наличие инициального нейрорлейкоза не оказывало отрицательного влияния на исход ОМЛ. Проведение ТГСК в ПР1 для пациентов группы HR улучшило ОВ и БСВ, снизило КРР (таблица 4).

Анализ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток во всей группе пациентов

Показания к ТГСК определяли согласно критериям протокола ОМЛ-ММ-2006 [15] – всем пациентам групп HR и IR, у которых был родственник полностью совместимый донор, проведение трансплантации планировалось в ПР1. Для анализа ТГСК в ПР1 в группе HR был проведен landmark-анализ [22].

Рисунок 2

А – ОВ; Б – БСВ и В – КРР в зависимости от группы риска у пациентов с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование

Figure 2

A – overall survival (OS); Б – event-free survival (EFS) and В – cumulative incidence of relapse (CIR) in the enrolled AML patients according to the risk group

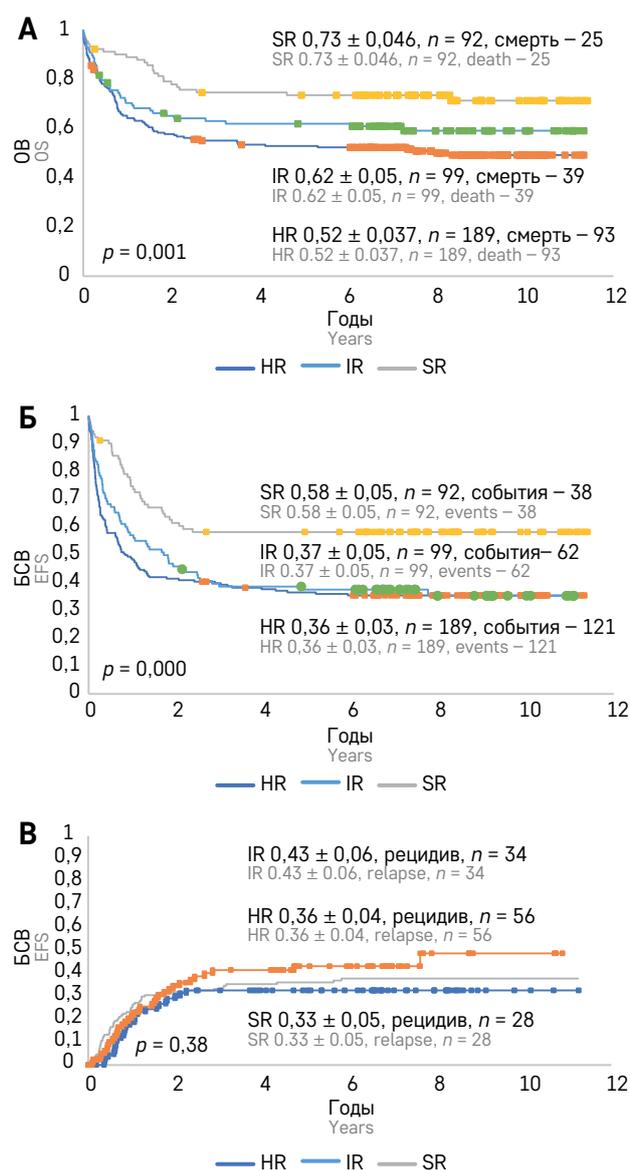


Таблица 3

ОВ в зависимости от генетических аномалий

Table 3

OS rates according to chromosomal abnormalities

Генетическая аномалия (n = 360)* Chromosomal abnormalities (n = 360)*	ОВ OS
+21 (n = 6)	0,83 ± 0,1
t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 (n = 61)	0,75 ± 0,06
inv16/CBFB::MYH11 (n = 33)	0,72 ± 0,08
Complex (n = 29)	0,68 ± 0,08
NK (n = 60)	0,67 ± 0,06
t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1 (n = 6)	0,66 ± 0,28
Другие (n = 30) Other (n = 30)	0,63 ± 0,08
t(7;12)(q36;p13)/MNX1::ETV6 (n = 5)	0,60 ± 0,17
t(9;11)(p21;q23)/KMT2A::MLL3 (n = 34)	0,55 ± 0,09
KMT2A (11q23) кроме t(9;11)(p21;q23) (n = 54) KMT2A (11q23) except t(9;11)(p21;q23) (n = 54)	0,50 ± 0,07
t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214 (n = 2)	0,50 ± 0,35
+8 (n = 6)	0,50 ± 0,20
NUP98 (n = 15)	0,29 ± 0,10
-7 (n = 5)	0,20 ± 0,20
t(10;11)(p11-15; q21)/PICCALM::MLL10 (n = 7)	0,14 ± 0,10
CBFA2T3::GLIS2 (n = 4)	0
t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG (n = 3)	0

Примечание. * – у 20 пациентов не было митозов.
Notes. * – mitosis was not observed in 20 patients.

Таблица 4

Инициальные факторы, влияющие на ОВ, БСВ и КРР

Table 4

Initial factors affecting OS, EFS and CIR

Показатель Parameter	Да Yes	Нет No	p
Проведение ТГСК в ПР1 в группе HR HSCT in CR1 in the HR group			
n	57	64	–
ОВ OS	0,84 ± 0,05	0,70 ± 0,05	0,010
БСВ EFS	0,77 ± 0,06	0,56 ± 0,06	0,002
КРР CIR	0,18 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,002
Инициальное ЭМП Initial extramedullary lesions			
n	60	280	–
ОВ OS	0,47 ± 0,06	0,64 ± 0,03	0,014
БСВ EFS	0,37 ± 0,06	0,44 ± 0,03	0,2
КРР CIR	0,35 ± 0,07	0,36 ± 0,03	0,22
Инициальный нейрорлейкоз Initial neuroleukemia			
n	55	260	–
ОВ OS	0,67 ± 0,06	0,62 ± 0,03	0,3
БСВ EFS	0,40 ± 0,06	0,46 ± 0,03	0,5
КРР CIR	0,4 ± 0,07	0,35 ± 0,03	0,4
Инициальный гиперлейкоцитоз Initial hyperleukocytosis			
n	52	298	–
ОВ OS	0,47 ± 0,07	0,62 ± 0,02	0,009
БСВ EFS	0,25 ± 0,06	0,45 ± 0,03	0,001
КРР CIR	0,47 ± 0,09	0,36 ± 0,03	0,35

Мы выбрали пациентов группы HR, находившихся в ремиссии на момент 7 мес от даты постановки диагноза ($n = 121$) и разделили их на 2 группы: получивших ТГСК в указанный срок ($n = 57$) и не получивших или получивших ее позже ($n = 64$). Из 189 пациентов группы HR ТГСК в ПР1 получили лишь 67 (35%) пациентов. Всего ТГСК проведена 153 (40%) пациентам: из группы SR – 19, IR – 33, HR – 101. В качестве донора у 27 пациентов использовался геноидентичный сиблинг, у 90 – гаплоидентичный родственник, у 26 – неродственный донор, 2 пациентам проведена трансплантация неродственной пуповинной крови. У 8 пациентов нет данных о типе донора, 7 из них живы.

Результаты ТГСК представлены в таблице 5 и на рисунках 3, 4.

На момент ТГСК статус заболевания неизвестен у 3 пациентов, все эти пациенты живы.

Анализ летальности

Всего за время исследования умерли 157 (41%) пациентов. На рисунке 5 представлена структура летальных исходов у пациентов с ОМЛ, включенных в регистрационное исследование. В аплазии умерли 5 пациентов от инфекционной токсичности: до установления статуса ПР1 (1 больной с первично-рефрактерным течением) и ПР2 (4 пациента с рецидивом).

Анализ терапии в региональных центрах

Одной из главных задач исследования было проанализировать результаты терапии в региональных центрах, в которых начали лечение 228 пациентов.

При анализе летальности было выявлено, что из 112 (49%) умерших пациентов большинство ($n = 53$; 47%) умерли из-за токсичности (26 до оценки статуса ремиссии (8 от лейкостаза) и 25 в ремиссии (20 в ПР1), без проведения ТГСК ($n = 19$), все от инфекционных осложнений) и 2 в аплазии после выполнения противорецидивного блока, также от инфекционных осложнений. И 59 (53%) пациентов умерли от прогрессии ОМЛ.

ОВ и БСВ региональных пациентов составили $0,51 \pm 0,033$ и $0,38 \pm 0,032$ соответственно, КРР – $0,36 \pm 0,04$.

Важной задачей настоящего исследования было проанализировать доступность и сроки выполнения ТГСК для пациентов группы HR из региональных центров. Из 105 региональных пациентов группы HR ТГСК была проведена лишь в 30 (29%) случаях. Основной причиной непроведения ТГСК было отсутствие показаний в выбранном клиникой протоколе терапии – 58 (55%) пациентов; 11 (10%) умерли до срока запланированной ТГСК. Родители 6 (6%) пациентов отказались от проведения ТГСК в ПР1 – все они живы на момент анализа данных. Всего ТГСК

Таблица 5
Виды и результаты ТГСК

Table 5
HSCT types and outcomes

Вид ТГСК HSCT type	Всего ($n = 153$) Total ($n = 153$)	Живы ($n = 106$; 69%) Alive ($n = 106$; 69%)	Группа риска Risk group					
			HR		IR		SR	
			Всего ($n = 101$) Total ($n = 101$)	Живы ($n = 68$; 67%) Alive ($n = 68$; 67%)	Всего ($n = 33$) Total ($n = 33$)	Живы ($n = 26$; 78%) Alive ($n = 26$; 78%)	Всего ($n = 19$) Total ($n = 19$)	Живы ($n = 12$; 63%) Alive ($n = 12$; 63%)
ПР1 CR1								
Всего Total	75	63 (84%)	65	53 (82%)	9	9 (100%)	1	1 (100%)
Родственная Related	19	18	12	11	7	7	–	–
Неродственная* Unrelated*	17	11	16	10	1	1	–	–
Гаплоидентичная Haploidentical	35	30	33	28	1	1	1	1
ПР2 CR2								
Всего Total	25	19 (76%)	4	2 (50%)	14	13 (93%)	7	4 (57%)
Неродственная Unrelated	4	3	1	0	2	2	1	1
Гаплоидентичная Haploidentical	21	16	3	2	12	11	6	3
Активное заболевание Active disease								
Всего Total	50	21 (42%)	30	11 (37%)	10	4 (40%)	10	6 (60%)
Родственная Related	8	4	5	3	1	0	2	1
Неродственная* Unrelated*	6	2	5	1	0	–	1	1
Гаплоидентичная Haploidentical	34	14	18	6	9	4	7	4

Примечание. * – по 1 пациенту получили в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток неродственную пуповинную кровь.
Notes: * – 1 patient in each group received unrelated umbilical cord blood as a source of hematopoietic stem cells.

была проведена в 51 случае: 15 в ПР1, 11 в ПР2, 22 в статусе активного заболевания и у 3 пациентов статус ОМЛ на момент выполнения трансплантации неизвестен. Медиана ожидания ТГСК от момента установления показаний до момента ее проведения составила 3,4 мес (от 15 дней при активном заболевании до 21 мес).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на значительное улучшение результатов терапии детей с ОМЛ на момент организации регистрационного исследования в РФ наблюдался ряд серьезных проблем, связанных как с невозможностью проведения в полном объеме инициальной диагностики, так и с ограниченной доступностью ТГСК пациентам группы HR в оптимальные сроки.

За 5 лет проведения исследования было зарегистрировано 492 пациента с первичным ОМЛ (около 100 первичных пациентов в год), однако это не в

полной мере отражает эпидемиологию ОМЛ в РФ, учитывая, что участие в исследовании было добровольным и охватывало не все клиники, в которых лечились пациенты с данным заболеванием. Тем не менее, несмотря на то что исследование не является популяционным (по расчетам ОМЛ, включая ОПЛ и исключая ОМЛ у пациентов с синдромом Дауна, в России должно заболевать около 200 детей в год), оно представляет собой наиболее репрезентативную выборку ОМЛ у детей в доступной отечественной литературе.

Распределение по полу, возрасту, FAB-классификации, инициальным клиническим характеристикам (лейкоцитоз, нейрорлейкоз, ЭМП) в основном не отличается от данных показателей крупных зарубежных исследовательских групп, таких как VFM (Германия), MRC (Великобритания), LAME (Франция) и др. Распределение по цитогенетическим подгруппам также соответствует мировым данным с преобладанием *CBF*-лейкозов и лейкозов с перестройкой гена *KMT2A*.

Рисунок 3
ОВ пациентов группы HR в зависимости от проведения ТГСК в ПР1

Figure 3
OS of the HR patients according to the HSCT status in CR1

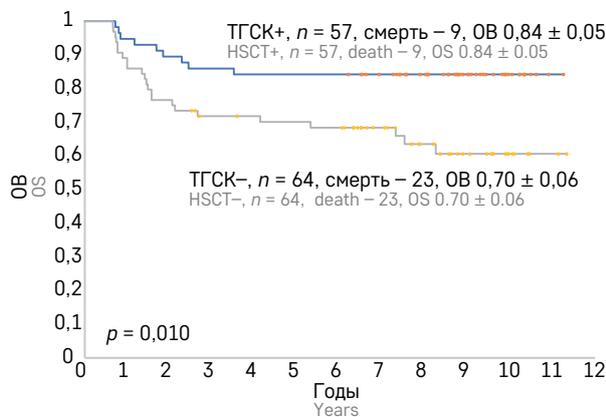
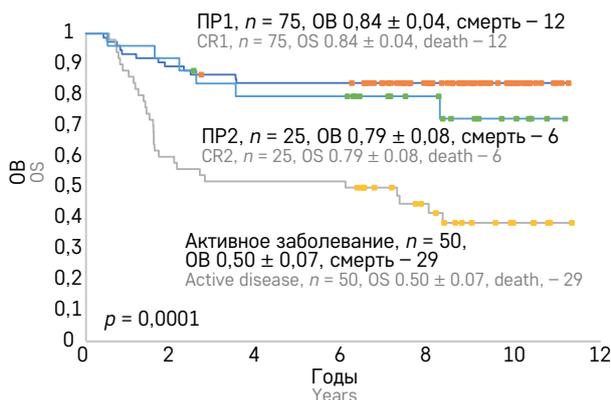


Рисунок 4
ОВ пациентов с ОМЛ в зависимости от статуса заболевания на момент ТГСК

Figure 4
OS of the AML patients according to disease status at the time of HSCT

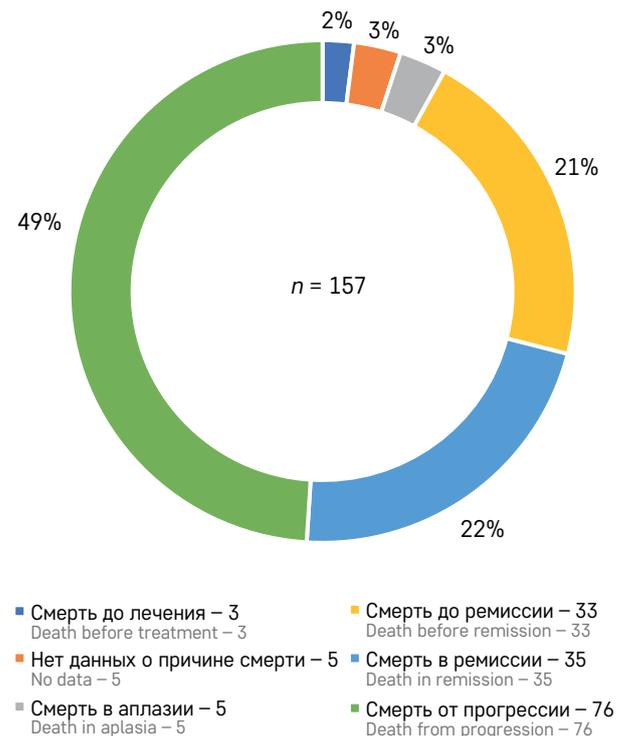


Основные результаты терапии

В настоящем исследовании доля пациентов, достигших ремиссии после курса индукционной терапии, составила 77%, а всего ремиссии (с учетом эффективности «терапии спасения») достигли 86% пациентов, что несколько ниже показателей, полу-

Рисунок 5
Структура летальности пациентов с ОМЛ, включенных в регистр (в % от всех умерших пациентов)

Figure 5
The distribution of mortality among the enrolled AML patients (% of all the deceased patients)



ченых ведущими мировыми группами по изучению терапии ОМЛ, а также в сравнении с пациентами, получавшими терапию в одноцентровом исследовании ОМЛ-ММ-2006, в котором ремиссия достигнута в 87% случаев. Вероятная причина относительно меньшей эффективности индукции – более высокий показатель смертности до ремиссии, который составил 8% (таблица 6).

Токсическая, практически исключительно инфекционная летальность (ранняя смерть 8% и особенно смерть в ремиссии 8%) остаются по настоящее время наиболее актуальной проблемой в лечении ОМЛ у детей в РФ, ее снижение является одним из главных резервов быстрого улучшения результатов терапии.

Основные результаты выживаемости в сравнении с другими исследовательскими группами представлены в таблице 6.

Рефрактерность к терапии индукции была зарегистрирована у 11% пациентов, что в целом соответствует мировым данным.

Основными факторами, оказавшими влияние на ОВ и БСВ при ОМЛ в нашем исследовании, были непроведение ТГСК в ПР1 в группе HR, а также инициальные ЭМП и гиперлейкоцитоз (таблица 4). Наличие нейролейкоза в дебюте заболевания не оказало статистически значимого влияния на выживаемость и КРР. У пациентов с инициальным нейролейкозом ОВ была несколько лучше, что, вероятнее всего, связано с преобладанием в этой группе пациентов с благоприятными цитогенетическими перестройками (CBF-лейкемиями) и, с другой стороны, с проведением ТГСК в ПР1 пациентам с перестройкой гена *KMT2A*, у которых чаще встречался инициальный нейролейкоз. Этими же факторами обусловлена более низкая БСВ, учитывая высокую частоту событий в группе CBF и *KMT2A*.

Таблица 6

Результаты терапии ОМЛ у детей разных исследовательских групп за последние 20 лет

Table 6

AML treatment outcomes in children as reported by different research groups over the last 20 years

Протокол Protocol	Годы включения Years of inclusion	Число пациен- тов Number of patients	Дости- жение ПР1, % CR1 achievement, %	Ранняя смерть (до ПР1), % Early death (before CR1), %	Смерть в ПР1, % Death in CR1, %	Рецидив, % Relapse, %	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	Источник Reference
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	482	87	2,7	5	24	55	68	A. Pession et al. 2013 [23]
AML-BFM 2004	2004–2010	611	89	2	2	24	55	74	U. Creutzig et al. [18]
JCASC AML99	2000–2002	240	95	1,7	3,5	32	62	76	I. Tsukimoto et al. [24] T. Imamura et al. [25]
MRC AML12	1995–2002	529	92	4*	6**	32	54	64	B.E.S. Gibson et al. [26]
NORHO AML2004	2004–2009	151	92	1,3	3,3	30	57	69	J. Abrahamsson et al. [27] A. Tierens et al. [28]
SJCRH AML02	2002–2008	216	94	0,9	8,7	21	63	71	J.E. Rubnitz et al. [29]
ОМЛ-ММ-2006 AML-ММ-2006	2006–2018	233	87	4	5	36	43	68	I.I. Kalinina et al. [15]
Регистр ОМЛ AML registry	2013–2018	380	86	8	8	37	42	60	

Примечание. * – с учетом ОПЛ; ** – без учета ТГСК.
Notes. * – including APL; ** – without HSCT.

Наихудшие результаты 5-летней ОВ получены в группе пациентов с моносомией 7-й хромосомы и *t(10;11)(p11-15;q21)/PICALM::MLLT10, CBFA2T3::GLIS2, t(16;21)(p11;q22)/FUS::ERG*.

Выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой клинико-гематологической ремиссии пациентам из группы высокого риска

Для проведения статистического анализа показаний к ТГСК определялись согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006 [15]. Из 189 пациентов группы HR лишь 67 (35%) получили ТГСК в ПР1, что было связано как с ограниченной доступностью ТГСК в период проведения регистрационного исследования, так и с установками отдельных терапевтических протоколов, в которых проведение ТГСК в ПР1 не предусмотрено.

Большинство аллогенных ТГСК выполнено от гаплоидентичного донора – 33 (51%), от неродственного – 16 (25%), от геноидентичного донора – 12 (18%), в 4 (6%) случаях донор неизвестен.

Результаты проведения ТГСК для больных HR в ПР1 выглядят обнадеживающе, ОВ составила 84%.

Особо необходимо подчеркнуть, что в группе пациентов, получивших ТГСК в статусе активного заболевания, живы 21 из 50, и расчетная 5-летняя ОВ в данной подгруппе составила 50% (рисунки 4).

Рецидивы

Доля пациентов, у которых развился рецидив заболевания после достижения ПР1, составила 37%, что превышает литературные данные (таблица 6), и основной причиной такой высокой частоты развития рецидива, возможно, является непроведение ТГСК в ПР1 пациентам группы HR.

Целью данной работы не было сравнение результатов различных протоколов, применяемых в региональных клиниках, учитывая то, что в целом результаты терапии ОМЛ практически соответствуют международным данным, специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2018 г. был разработан протокол ОМЛ-MRD-2018, применимый в региональных клиниках с обеспечением проведения ТГСК всем пациентам группы HR в запланированные сроки.

Хотя анализ больных с синдромом Дауна и ОПЛ не являлся задачей данной работы, нельзя не обозначить проблему относительно низкой ОВ в данных подгруппах: $0,60 \pm 0,082$ и $0,81 \pm 0,049$ соответственно по результатам регистрационного исследования, что связано в большей степени с проблемами сопроводительной терапии для пациентов с ОПЛ (из 12 умерших пациентов 10 погибли до оценки статуса ремиссии) в регионах РФ и, к сожалению, с социальной проблемой нежелания лечить детей с синдромом Дауна (из 15 умерших пациентов 3 не получали терапии, 2 проводилась непрограммная терапия, часть детей получали значительно сниженные дозы химиопрепаратов), что предстоит преодолеть в дальнейших мультицентровых исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ОВ для больных ОМЛ в РФ составляет 60%, основными причинами неудач были смерть в индукции, инфекционная летальность в ремиссии заболевания и рецидивы, зарегистрированные у 8%, 8% и 37% пациентов, включенных в исследование, соответственно. На наш взгляд, при решении вполне выполнимой задачи резкого снижения токсической (инфекционной) летальности реалистично рассчитывать на улучшение выживаемости примерно на 10%. В то же время проблема увеличения показателя вероятности достижения ПР1 и снижения вероятности рецидива не имеет решения в рамках прошлой терапевтической парадигмы и может быть решена только с помощью внедрения новых препаратов, улучшающих как вероятность достижения ПР, так и качество полученной ремиссии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность коллегам из специализированных медицинских учреждений:

ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск);
ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (Астрахань);
ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (Балашиха);

КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул);
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород);
ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (Благовещенск);
ГБУЗ «Брянская областная детская больница» (Брянск);
ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» (Владивосток);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО – Аляния (Владикавказ);
ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница» (Владимир);
ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград);
БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (Воронеж);
БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (Ижевск);
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск);
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (Йошкар-Ола);
ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» (Калининград);
ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга);
ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (Киров);
ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (Махачкала);
ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (Нальчик);
ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского» (Новокузнецк);
БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой» (Орел);
ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» (Пенза);
ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь);
ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (Ростов-на-Дону);
ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону);
ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» (Самара);
Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов);
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Санкт-Петербург);
ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» (Симферополь);
ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» (Ставрополь);
ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (Сыктывкар);
ОГАУЗ «Томская областная детская клиническая больница» (Томск);
ГБУЗ РТ «Республиканская детская больница» (Кызыл);
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (Улан-Удэ);
ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева» (Ульяновск);
КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» (Хабаровск);
БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары);
БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница №2» (Череповец);
ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (Чита);
ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (Ярославль);
ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (Якутск).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>

Starichkova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-9761>

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Dubrovina M.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

Mandzhieva A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-430X>

Lebedev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

Suprun R.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Shapochnik A.P. ORCID: <https://orsid.org/0000-0003-0630-9618>

Shapiro V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6318-1003>

Iakupova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8940-2177>

Kadricheva T.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

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

Литература / References

- 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.
- Алексенко М.Ю., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю., Зеркаленкова Е.А., Новикова И.А., Панферова А.В. и др. Иммунофенотипическая характеристика острого мегакариобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 35–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40 [Alexenko M.Yu., Illarionova O.I., Verzhbitskaya N.Yu., Zerkalenkova E.A., Novikova I.A., Panferova A.V., et al. Immunophenotypic characterization of acute megakaryoblastic leukaemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (3): 35–40. (In Russ.)].
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82. [Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Tsaur G.A., Belevtsev M.V., Popov A.M. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Oncohematology* 2018; 13 (1): 73–82. (In Russ.)].
- [Electronic resource]. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2020/1/12305219820_20011090 (accessed 20.07.2021).
- Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., Ratei R., Hrusak O., Luria D., et al. AIEOP-BFM Consensus Guidelines 2016 for Flow Cytometric Immunophenotyping of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cytom Part B Clin* 2018; 94 (1): 82–93.
- Human cytogenetics: a practical approach. Ed. by D.E. Rooney, B.H. Czepulkowski. IRL Press; 1992.
- [Electronic resource]. URL: https://www.amazon.com/ISCN-2016-International-Cytogenomic-Nomenclature-dp-3318058572/dp/3318058572/ref=mt_other?encoding=UTF8&me=&qid= (accessed: 20.07.2021).
- Dolz S., Barragán E., Fuster Ó., Llop M., Cervera J., Such E., et al. Novel real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of recurrent fusion genes in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 2013; 15 (5): 678–86.
- Jansen M., van der Velden V., van Dongen J. Efficient and easy detection of MLL-AF4, MLL-AF9 and MLL-ENL fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and Light-Cycler. *Leukemia* 2005; 19 (11): 2016–8.
- Zerkalenkova E., Lebedeva S., Kazakova A., Tsaur G., Starichkova Y., Timofeeva N., et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study. *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (2): 287–92.
- Ben Abdelali R., Asnafi V., Petit A., Micol J.B., Callens C., Villarese P., et al. The prognosis of CALM-AF10-positive adult T-cell acute lymphoblastic leukemias depends on the stage of maturation arrest. *Haematologica* 2013; 98 (11): 1711–7.
- Старичкова Ю.В., Калинина И.И., Павлюк А.В., Зеркаленкова Е.А., Данилкин Ю.А., Фоминых А.М. и др. Эффективность информационной системы «Управление данными регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 144–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-144-151 [Starichkova Yu.V., Kalinina I.I., Pavlyuk A.V., Zerkalenkova E.A., Danilkin Yu.A., Fominykh A.M., Maschan M.A., Novichkova G.A. The effectiveness of the information system for managing data from a registration study of acute myeloid leukemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019; 18 (1): 144–51. (In Russ.)].

13. Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старичкова Ю.В., Ольшанская Ю.В. и др. Управление эпидемиологическими и клиническими данными мультицентрового исследования в области острых миелоидных лейкозов у детей. Патент на изобретение RU 2015662790; 01.12.2015. Заявка от 09.10.2015. [Salimova T.Yu., Kalinina I.I., Goronkova O.V., Pavlyuk A.V., Starichkova Yu.V., Olshanskaya Yu.V. et al. The management of epidemiological and clinical data in a multicenter study on acute myeloid leukemia in children. Patent RU 2015662790; 01.12.2015. Application submitted on 09.10.2015. (In Russ.)].
14. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–47.
15. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю., и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML–MM–2006 protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022; 21 (1): 20–35. (In Russ.)].
16. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология* 2020; 15 (2): 19–28. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020; 15(2): 19–28. (In Russ.)].
17. Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Серебрякова И.Н., Немировченко В.С. Эпигенетическая терапия – важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология* 2011; 4 (1): 20–6. [Popa A.V., Gorokhova E.S., Flejshman E.V., Sokova O.I., Serebryakova I.N., Nemirovchenko V.S. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Clinical oncohematology* 2011; 4 (1): 20–6. (In Russ.)].
18. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.-P., Dworzak M.N., Fleischhack G., Graf N., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122 (1): 37–43.
19. 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 (10): 2167–77.
20. Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2011; (1): 11–9. [Kalinina I.I., Shneider M.M., Kirsanova N.P., Baydildina D.D., Suntsova E.V., Goronkova O.V. et al. Clinical and genetic features of acute myeloid leukemia with t(8;21) in children and outcomes of treatment according to the AML–MM–2000 protocol. *Oncohematology* 2011; (1): 11–9. (In Russ.)].
21. Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей. М.; 2021. 104 p. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V. et al. The diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children. М.; 2021. 104 p. (In Russ.)].
22. Morgan C.J. Landmark analysis: A primer. *J Nucl Cardiol* 2019; 26 (2): 391–3.
23. Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti M.C., Casale F., Fagioli F., et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122 (2): 170–8.
24. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tabuchi K., Kigasawa H., Tsuchida M., et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: The AML99 trial from the Japanese childhood AML cooperative study group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (24): 4007–13.
25. Imamura T., Iwamoto S., Kanai R., Shimada A., Terui K., Osugi Y., et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003–06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol* 2012; 159 (2): 204–10.
26. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155 (3): 366–76.
27. Abrahamsson J., Forestier E., Helldrup J., Jahnukainen K., Jónsson O.G., Lausen B., et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3): 310–5.
28. Tierens A., Bjørklund E., Siitonen S., Vibeke Marquart H., Wulff-Juergensen G., Pelliniemi T.-T., et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *Br J Haematol* 2016; 174 (4): 600–9.
29. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G., Ribeiro R.C., Bowman W.P., Taub J., et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: Results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (6): 543–52.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

Значение эпигенетической терапии в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом

А.В. Попа¹⁻³, О.А. Тиганова^{2,4}, О.И. Сокова⁵, Н.Н. Субботина¹, Ю.В. Ольшанская³, Б.В. Курдюков^{1,6}, И.Н. Серебрякова⁵, А.Д. Палладина⁷, Н.Н. Тупицын⁷, Г.Л. Менткевич¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ 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

⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁵Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁶ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁷Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), до сих пор остаются неудовлетворительными. Стандартная химиотерапия обеспечивает достижение полной ремиссии у 91–96% пациентов, бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) все еще недостаточно высокие, основной причиной неудач в лечении детей с ОМЛ оказались рецидивы заболевания. Метилирование ДНК и модификация гистонов – эпигенетические изменения, приводящие к ингибции генов, контролирующих супрессию опухолевых клеток при ОМЛ. Исследование эпигенетического контроля экспрессии генов при ОМЛ за счет модификации гистонов и деметилирования ДНК способствует расширенному познанию биологии blast. Цель исследования: доказать эффективность первого протокола, основанного на комбинации стандартной химио- и эпигенетической терапии, НИИ ДОГ ОМЛ 2012. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. С 01.01.2013 по 31.05.2019 в исследование были включены 35 пациентов, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, и 52 ребенка – по протоколу AML-BFM 2004. Между двумя группами больных не было значимой разницы по полу, возрасту и распределению по группам риска. Химиотерапия состояла из 5 курсов (AIE, hAM, AI, hAM, hAE) для пациентов, включенных в группы промежуточного и высокого рисков, и из 4 курсов (AIE, AI, hAM, hAE) для больных стандартного риска. Эпигенетическая терапия по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 состояла из вальпроевой кислоты – 1–78-я недели, полностью транс-ретиноевой кислоты – 1–43-й дни и далее 1–14-й дни каждого последующего курса химиотерапии и децитабина 20 мг/м² в режиме «окна» у 5 пациентов и 26 больных, которые получили данный препарат на 16–20-й дни от начала лечения. Шесть пациентов вместо децитабина получили 5-азациитидин. Не было отмечено какой-либо токсичности у 5 детей, получивших децитабин в режиме «окна»: у 1 больного развился рецидив заболевания (13 мес), 1 умер от тяжелой инфекции после индукции на 17-й день, 3 живы в полной ремиссии (67, 70 и 72 мес), причем 2 подверглись гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У всех больных, получивших децитабин на 16–20-й дни, была достигнута ремиссия после терапии индукции, причем 2 пациента не ответили на терапию AIE, и ремиссия была получена только после децитабина. Среди больных, получавших только химиотерапию, полная ремиссия была достигнута в 82,6% случаев ($p = 0,04$). У больных, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, 5-летняя БСВ составила $69,1 \pm 9,8\%$, ОВ – $73,5 \pm 9,4\%$, а у детей, получавших только химиотерапию, 5-летняя БСВ составила $54,0 \pm 7,3\%$ ($p = 0,2$) и ОВ – $69,2 \pm 6,4\%$ ($p = 0,58$). Пятилетняя БСВ и кумулятивный риск рецидива (КРР) между больными группы высокого риска, лечившимися по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004, были соответственно $77,8 \pm 13,4\%$ и $50,0 \pm 8,6\%$ ($p = 0,044$), $15,2 \pm 10\%$ и $42,5 \pm 9,2\%$ ($p = 0,056$). Ни одному больному, включенному в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012, не была проведена аллогенная ТГСК во время первой ремиссии. После исключения из анализа 6 больных, подвергшихся аллогенной ТГСК во время первой ремиссии и лечившихся по протоколу AML-BFM 2004, из группы высокого риска БСВ и КРР составили $46,4 \pm 9,4\%$ ($p = 0,02$) и $47,4 \pm 9,5\%$ ($p = 0,029$) соответственно. Все 6 пациентов, получивших 5-азациитидин вместо децитабина, умерли (1 во время терапии индукции и 5 от прогрессирования ОМЛ), и дальнейшее исследование этого направления протокола было закрыто. Таким образом, добавление эпигенетической терапии к стандартной химиотерапии детей, больных ОМЛ, позволило увеличить число полных ремиссий, снизить КРР и увеличить ОВ по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную химиотерапию. У детей группы высокого риска, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, также были достигнуты более высокие показатели БСВ и низкий КРР по сравнению с больными, лечившимися без применения деметилирующих препаратов и не подвергшихся аллогенной ТГСК. Вероятно, эпигенетическая терапия может позволить избежать аллогенной ТГСК во время

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.11.2024
Принята к печати 03.02.2025



EDN: WWTQUT

Контактная информация:

Попа Александр Валентинович,
д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий
отделом эпидемиологии и исследования
поздних эффектов у детей, перенесших
онкологическое заболевание,
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aropa@list.ru

первой ремиссии. В нашем исследовании продемонстрировано, что децитабин оказался более эффективен, чем 5-азациитидин. Децитабин следует вводить после первого индукционного курса терапии в период аплазии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, эпигенетическая терапия, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы метилтрансферазы, лечение, выживаемость

Попа А.В. и др. Вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии 2025; 24 (1): 39–49.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 18.11.2024
Accepted 03.02.2025

The role of epigenetic therapy in the treatment of childhood acute myeloid leukemia

A.V. Popa¹⁻³, O.A. Tiganova^{2,4}, O.I. Sokova⁵, N.N. Subbotina¹, Yu.V. Olshanskaya³, B.V. Kurdyukov^{1,6}, I.N. Serebryakova⁵, A.D. Palladina⁷, N.N. Tupitsyn⁷, G.L. Mentkevich¹

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

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

⁴The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁵Research Institute of Carcinogenesis, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁶The V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁷Research Institute of Clinical Oncology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Alexander V. Popa,

Dr. Med. Sci., Professor of the RAS, Head of the Department of Epidemiology and Late Effects in Pediatric Cancer Survivors 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: apopa@list.ru

The treatment results of children with acute myeloid leukemia (AML) still remain unsatisfactory. The standard chemotherapy allows achieving complete remission in 91–96% of patients, but the event-free (EFS) and overall (OS) survival rates are still not high enough, the main cause of treatment failure in children with AML is relapse of the disease. DNA methylation and histone modification are major epigenetic changes in AML, leading to silencing of tumor suppressor genes. Research of the epigenetic control of gene expression in AML through histone modification and DNA demethylation promotes better understanding of the biology of blasts. The aim of our study: to prove the effectiveness of the NII DOG AML 2012 protocol based on the combination of standard chemotherapy and epigenetic therapy. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. From 01.01.2013 to 31.05.2019, the following patients were enrolled in the study: 35 patients who were receiving treatment according to the NII DOG AML 2012 protocol and 52 patients who were receiving treatment according to the AML-BFM 2004 protocol. Between two groups, there was no significant difference in sex, age, and distribution by risk groups. The high-risk and intermediate-risk patients received 5 courses of chemotherapy (AIE, HAM, AI, hAM, HAE) and the standard-risk patients received 4 courses of chemotherapy (AIE, AI, hAM, HAE). Epigenetic therapy according to the NII DOG AML 2012 protocol consisted of valproic acid (weeks 1–78), all-trans-retinoic acid (days 1–43 and then days 1–14 of each subsequent chemotherapy course) and decitabine 20 mg/m² which was given within a therapeutic window in 5 patients and 26 patients received it on days 16–20 from the beginning of treatment. Six patients received 5-azacitidine instead of decitabine. There was no toxicity in 5 patients who received decitabine within a therapeutic window: one patient developed relapse (13 months) and one patient died of severe infection after induction therapy on day 17, three patients are still alive in complete remission (67, 70, and 72 months), with two of them having received haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. All the patients who received decitabine on days 16–20 achieved complete remission after induction therapy (2 patients of them did not respond to AIE treatment and achieved remission only after decitabine treatment). Among the patients who were treated with chemotherapy only, complete remission was achieved in 82.6% ($p = 0.04$). In the patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol, the 5-year EFS and OS was $69.1 \pm 9.8\%$, and $73.5 \pm 9.4\%$, respectively, vs $54.0 \pm 7.3\%$ ($p = 0.2$) and $69.2 \pm 6.4\%$ ($p = 0.58$) in the patients treated with chemotherapy only. The five-year EFS and cumulative incidence of relapse (CIR) of the high-risk patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocol were $77.8 \pm 13.4\%$ vs $50.0 \pm 8.6\%$ ($p = 0.044$) and $15.2 \pm 10\%$ vs $42.5 \pm 9.2\%$ ($p = 0.056$), respectively. None of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during the first remission. After excluding from the analysis 6 patients who received allogeneic HSCT during the first remission and were treated according to the AML-BFM 2004 protocol, the EFS and CIR rates of the high-risk patients were $46.4 \pm 9.4\%$ ($p = 0.02$) and $47.4 \pm 9.5\%$ ($p = 0.029$), respectively. All the six patients who received 5-azacitidine instead of decitabine died (one patient died during induction therapy and 5 patients died of AML progression) and further study of this arm of the protocol was closed. Thus, the addition of epigenetic therapy to standard chemotherapy in pediatric patients with AML reduced the CIR, increased the number of complete remissions and the overall survival compared with the patients treated with chemotherapy only. The high-risk patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol achieved higher EFS and lower CIR rates compared with the patients who received no demethylating agents and underwent no allogeneic HSCT. Probably, epigenetic therapy may allow patients to avoid allogeneic HSCT during the first complete remission. According to our study results, decitabine has shown to be more effective than 5-azacitidine. Decitabine should be given after the first course of induction therapy during the period of aplasia.

Key words: acute myeloid leukemia in children, epigenetic therapy, histone deacetylase inhibitors, methyltransferase inhibitors, treatment, survival

Popa A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 39–49.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей – опухолевое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется выраженной гетерогенностью, обоснованной множественными хромосомными аномалиями и генными мутациями [1]. Существует 2 типа генов, участвующих в развитии ОМЛ: тип I – гены, индуцирующие неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток и их выживаемость (*FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *KRAS*), и тип II – гены, изменяющие дифференцировку лейкоэмической ство-

ловой клетки и образующиеся в результате хромосомных аномалий (*AML/ETO*, *AF9/MLL*, *AF10/MLL* и др.) или мутаций (*NPM1*, *CEBPa*) [2, 3]. Кроме аномальных генов типов I и II существует еще множество генов, которые довольно трудно отнести к названным типам, но они участвуют в лейкогенезе [4].

Выживаемость детей с ОМЛ не превышает 60% [5–7]. За последние 15–20 лет результаты интенсивной химиотерапии достигли своего предела, и это диктует необходимость поиска других способов

лечения. Вполне вероятно, что деметилирование ДНК и ингибирование гистондеацетилазы могут способствовать изменению структуры хроматина, что приводит к изменению активности генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку стволовых лейкоэмических клеток. В исследовании НИИ ДОГ ОМЛ 2007 была показана эффективность ингибиторов гистондеацетилазы (вальпроевая кислота (ВК) и полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА)) в сочетании с химиотерапией [8, 9]. Добавление препаратов с прямым деметилирующим действием (5-аза-2'-дезоксцитидин – децитабин и 5-азацитидин) к стандартной терапии в сочетании с ингибиторами гистондеацетилазы может увеличить выживаемость больных. В данной работе представлен сравнительный анализ результатов терапии детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, основанному на сочетании химио- и эпигенетической терапии, и по протоколу AML-BFM 2004, основанному только на химиотерапии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

С 2012 г. по июнь 2019 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было проведено лечение 87 детей,

больных ОМЛ в возрасте от 3 месяцев до 17 лет ($7,4 \pm 0,35$ года). В НИИ детской онкологии и гематологии по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было пролечено 35 детей, по протоколу AML-BFM 2004 – 4, а в Морозовской ДГКБ по протоколу AML-BFM 2004 – 48 детей. Не было отмечено значимой разницы между группами больных, лечившихся по разным протоколам. Мальчиков было 46 (52,9%), девочек – 41 (47,1%) (таблица 1).

Стратификация по группам риска была основана на данных морфоцитохимического (FAB-классификация) и цитогенетического исследований. В группу стандартного риска были включены больные с $t(8;21)$, $t(1;22)$, $inv(16)$ и $t(16;16)$. В группу промежуточного риска – пациенты с морфологическими вариантами M1, M2, M4 по FAB-классификации в сочетании с нормальным кариотипом бластов, утратой одной из половых хромосом, $t(9;11)$ в сочетании с дополнительными хромосомными изменениями, больные с трисомией 8-й пары и пациенты с другими аномалиями длинного плеча хромосомы 11 (11q23), за исключением $t(10;11)$, $t(6;11)$. В группу высокого риска – дети с морфологическими вариантами ОМЛ M0, M5, M6, M7 (без сочетания с $t(1;22)$ по FAB-классификации), $t(6;9)$, $t(10;11)$, $t(6;11)$, $t(9;22)$, $del(7q)$, $del(5q)$, -7, -5, перестройками длинного плеча хромосомы 3, кроме $t(3;5)$, больные, у которых был обнаружен сложный кариотип (3 аномалии или более), а также пациенты с более 5% бластов на 15-й день от начала лечения. Стратификация больных на группы риска представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика больных, включенных в исследование, в зависимости от проведенного лечения

Table 1
The characteristics of the study patients according to the treatment received

Параметр Parameter	Протокол лечения Treatment protocol		P
	НИИ ДОГ ОМЛ 2012 NII DOG AML 2012	AML-BFM 2004	
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	18 (39,1) 17 (41,5)	28 (60,9) 24 (58,5)	0,51
Стадия по FAB- классификации, n (%): Stage according to the FAB- classification, n (%): M0 M1 M2 M3v* M4 M5 M6 M7	4 (80) 4 (40) 8 (47,1) 2 (66,7) 5 (29,4) 5 (23,8) 2 (66,7) 5 (45,5)	1 (20) 6 (60) 9 (52,9) 1 (33,3) 12 (70,6) 16 (76,2) 1 (33,3) 6 (54,5)	0,52
Группа риска, n (%): Risk group, n (%): стандартный риск standard risk промежуточный риск intermediate risk высокий риск high risk	4 (50) 9 (39,1) 22 (39,3)	4 (50) 14 (60,9) 34 (60,7)	0,42

Примечание. FAB-классификация – франко-американо-британская классификация острых лейкозов.
Note. The FAB-classification – the French-American-British classification of acute leukemia.

Протоколы НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004 состояли из 4–5 курсов химиотерапии. Для больных со стандартным риском лечение состояло из 4 курсов: AIE (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), AI (цитозинарабинозид, идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² №6, митоксантрон) и HAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² №6, этопозид). У пациентов, включенных в группы промежуточного и высокого рисков, химиотерапия состояла из 5 курсов: AIE, HAM (цитозинарабинозид 3000 мг/м² №6, митоксантрон), AI (цитозинарабинозид 500 мг/м² в 1–5-й дни, идарубицин), hAM и HAE. Поддерживающая терапия состояла из постоянного приема меркаптопурина, 4-дневных курсов цитозинарабинозида 1 раз в 28 дней и длилась до 73-й недели от начала индукционного курса.

У больных, включенных в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012, эпигенетическая терапия состояла из ВК 50 мг/кг ежедневно на протяжении всего лечения и ATRA 45 мг/м² в 1–43-й дни, далее со дня начала каждого последующего курса терапии до 14-го дня. Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) 20 мг/м² вводился внутривенно капельно на 16–20-й дни от начала AIE, 6 больным препарат был заменен на 5-азацитидин 75 мг/м². В режиме «окна» с –5-го по –1-й день децитабин вводился 5 пациентам. Во время поддерживающего лечения эпигенетическая терапия проводилась посредством ежедневного приема ВК и 14-дневных курсов ATRA в сочетании с курсами цитозинарабинозида. Следовательно, из 35 детей децитабин применялся в 29 случаях: 5 – в режиме «окна» и 24 – на 16–20-й дни; 5-азацитидин – в 6 случаях на 16–20-й дни.

Таким образом, химиотерапия была одинаковой в обоих протоколах, а отличие заключалось только в использовании эпигенетической терапии в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012. Учитывая отсутствие значимых различий между группами больных, лечившихся по различным протоколам, и один временной интервал включения пациентов в исследование, было возможным проведение сравнительного анализа достижения полных ремиссий и выживаемости между этими группами.

Из группы больных, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и получавших децитабин в режиме «окна», аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) подверглись только 2 пациента: с отсутствием ответа на лечение на 15-й день и моносомией 7-й пары хромосом (пациенты №1 и №5, *таблица 2*).

Ответ на лечение оценивался на 15-й день от начала первого курса индукции AIE и после восстановления кроветворения. Ответ считался полным (M-1) при уровне бластов в миелограмме менее 5%, частичным (M-2) – более 5% и менее 25%, отсутствие

ответа (M-3) констатировалось при уровне бластов более 25% в пунктате костного мозга. Ремиссию констатировали при количестве бластов в пунктате костного мозга менее 5% и восстановлении кроветворения – абсолютное количество нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – более 100×10^9 /л.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS 23.0. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали от даты начала лечения до даты прекращения ремиссии по любым причинам или до даты последнего контакта с больным, кумулятивный риск рецидива (КРР) – от начала лечения до возникновения рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения, общую выживаемость (ОВ) – от начала лечения до даты построения кривых (31 мая 2019 г.) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по методу log-rank. Во всех случаях разница между группами считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2012 по 2013 г. в исследование были включены 5 детей, которым децитабин вводили в режиме «окна» с –5-го по –1-й день с последующей оценкой миелограммы на день 0. Из 5 больных, получивших децитабин до начала лечения, 1 умер на 17-й день от сепсиса, до восстановления кроветворения. У 1 из 2 пациентов, не подвергшихся ТГСК, развился рецидив заболевания на 13-м месяце ремиссии, повторную ремиссию получить не удалось. Из 2 детей, которым была проведена гаплоидентичная ТГСК, у одного сохраняется ремиссия (72 мес), а у другого – на 45-м месяце после трансплантации развился экстрамедуллярный рецидив с поражением левой верхнечелюстной и височной костей. После проведения повторной химиотерапии в сочетании с децитабином, лучевой терапией была достигнута повторная ремиссия и выполнена повторная гаплоидентичная ТГСК со сменой донора. Больной жив 70 мес (*таблица 2*).

В 2013 г. в отделение химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического центра им. Н.Н. Блохина поступила пациентка 5 лет, которой по данным клинического осмотра (выраженный геморрагический синдром), морфоцитохимического исследования и иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга был установлен диагноз острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и начата терапия согласно протоколу для лечения детей с ОПЛ. На 10-й день от начала лечения был получен результат цито-

Таблица 2
Характеристика больных, получавших децитабин в режиме «окна»

Table 2
The characteristics of the patients who received decitabine within a therapeutic window

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Цитогенетика Cytogenetics	Группа риска (первично) Risk group (initially)	Ответ на 15-й день лечения Response on day 15 of treatment	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	Высокодозная химиотерапия + ТГСК High-dose chemotherapy + HSCT	Исход Outcome
№1	3	Женский Female	46,XX	Высокий риск High risk	M-3	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Жива без рецидива Alive without relapse
№2	15	Мужской Male	t(8;21) + другие t(8;21) + other	Средний риск Intermediate risk	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/ смерть Relapse/death
№3	1	Мужской Male	t(9;11)	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Жив без рецидива Alive without relapse
№4	12	Мужской Male	t(8;21) + другие t(8;21) + other	Средний риск Intermediate risk	M-2	Да Yes	–	–	Смерть в индукции Death during induction therapy
№5	1	Мужской Male	Моносомия 7 Monosomy 7	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Да Yes	Рецидив/жив Relapse/alive

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

генетического исследования – установлена хромосомная аномалия t(8;17)(q24;q21), при флуоресцентной гибридизации *in situ* t(15;17) не была выявлена и таким образом диагноз классического ОПЛ не был подтвержден. В миелограмме на 15-й день было такое же количество бластов, как и до начала лечения, – 74%. Кроме того, состояние девочки на 15-й день лечения было тяжелым, обусловленным течением инфекции, что не позволяло начать терапию НАМ на +16-й день. Было решено с +16-го дня провести терапию децитабином в дозе 20 мг/м²/день инфузионно в течение 1 ч, 5 дней. На +21-й день у девочки по данным миелограммы было 5% бластов, а через неделю после восстановления кроветворения – 2,4%. Таким образом, протокол был изменен, и терапия децитабином проводилась с 16-го по 20-й дни. С 2013 по 2019 г. 24 больным проводилась терапия децитабином с +16-го по +20-й дни.

В группе пациентов, включенных в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и получавших децитабин на 16–20-й дни лечения, на 15-й день после первого курса индукции AIE полный ответ был получен в 21 (87,5%) из 24 случаев, частичный – в 1 (4,1%) и не было ответа на лечение – в 2 (8,4%). После проведения терапии децитабином и восстановления кроветворения у всех 24 (100%) пациентов была достигнута ремиссия. Ни одному больному не была проведена аллогенная ТГСК.

Из 52 пациентов, получивших лечение по протоколу AML-BFM 2004, полный ответ на 15-й день был получен у 47 (90,4%), частичный – у 2 (3,8%) и в 3 (5,8%) случаях ответ не был достигнут. В режиме timing (второй курс начинался на 16-й день от начала терапии) 2 курса химиотерапии получили 29 больных: 27 детей, лечившихся в Морозовской ДГКБ и 2 – в

НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического центра им. Н.Н. Блохина (протокол AML-BFM 2004). В результате терапии индукции ремиссия была достигнута у 44 (84,6%) больных и у 8 (15,4%) детей она не была достигнута.

Из 6 детей, получавших 5-азациитидин на 16–20-й дни от начала лечения, только у 4 была достигнута ремиссия. У всех больных в дальнейшем развился рецидив заболевания (таблица 3).

Следовательно, не было отмечено какого-либо снижения уровня бластов по результатам цитоморфологического исследования пунктата костного мозга у больных, получавших децитабин в режиме «окна», исключая пациента с моносомией хромосомы 7 (пациент №5, таблица 2).

При оценке ответа к 15-му дню от начала лечения после проведения первого индукционного курса AIE результат лечения был одинаковым в обеих группах, но после терапии децитабином ремиссия была достигнута у всех больных, а у пациентов, включенных в протокол AML-BFM 2004, несмотря на проведение второго курса терапии в режиме timing у 29 (55,7%) детей, ремиссия была достигнута только в 84,6% случаев ($p = 0,042$).

Следовательно, результат индукционной химиотерапии в сочетании с эпигенетической терапией был значимо лучше, чем у больных, получивших в индукции только химиотерапию. Кроме того, 5-азациитидин оказался менее эффективным, чем децитабин.

БСВ группы больных, получавших децитабин с +16-го по +20-й день, была $69,1 \pm 7,3\%$, а пациентов, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004, – $54,0 \pm 7,3\%$ ($p = 0,2$). ОВ была соответственно $73,5 \pm 9,4\%$ и $69,2 \pm 6,4\%$ ($p = 0,58$) (рисунки 1, 2).

Таблица 3

Характеристика пациентов, получавших 5-азациитидин с 16-го по 20-й день первого курса индукции

Table 3

The characteristics of the patients who received 5-azacitidine on days 16–20 of the first course of induction therapy

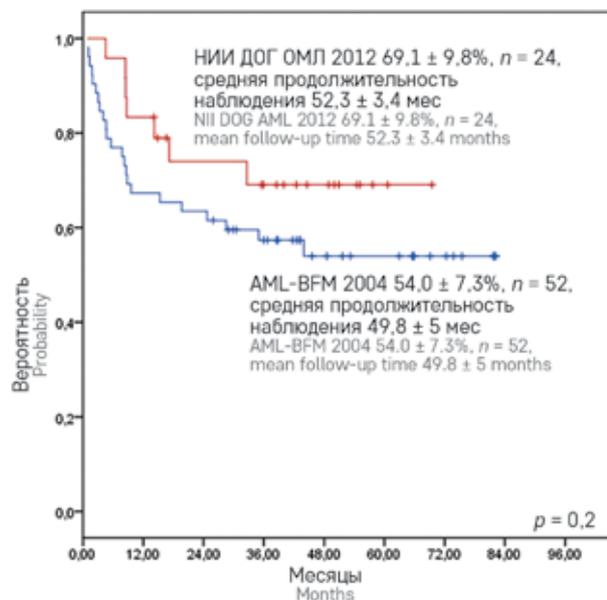
Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Цитогенетика Cytogenetics	Группа риска (первично) Risk group (initially)	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15 of treatment	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ТГСК HSCT	Исход Outcome
№1	2	Женский Female	t(10;11)	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
№2	3	Женский Female	t(8;21)	Стандартный риск Standard risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
№3	9	Мужской Male	46,XY	Средний риск Intermediate risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Смерть в ремиссии Death in remission
№4	7	Мужской Male	46,XY	Средний риск Intermediate risk	M-2	Нет No	Да Yes	Да, во время 2 ремиссии Yes, during the second remission	Рецидив/смерть Relapse/death
№5	13	Женский Female	46,XX	Высокий риск High risk	M-2	Нет No	Нет No	Да Yes	Рецидив/смерть Relapse/death
№6	17	Мужской Male	46,XY	Высокий риск High risk	M-2	Нет No	Нет No	Нет No	Прогрессирование/ смерть Progression/death

Рисунок 1

БСВ пациентов, лечившихся по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004

Figure 1

The event-free survival (EFS) of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocols



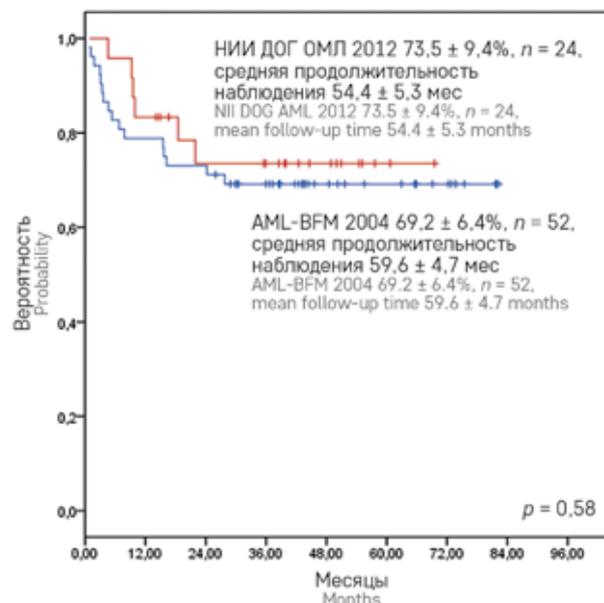
Основной проблемной группой в терапии детей с ОМЛ остается группа высокого риска. БСВ больных, включенных в группу высокого риска и получавших эпигенетическое лечение, оказалась значимо выше, чем пациентов, получивших только химиотерапию: $77,8 \pm 13,4\%$ и $50,0 \pm 8,6\%$ соответственно ($p = 0,044$). ОВ у пациентов из группы высокого риска, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, была также выше – $85,6 \pm 9,5\%$, чем у больных, получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, – $61,6 \pm 8,4\%$ ($p = 0,092$) (рисунки 3, 4).

Рисунок 2

ОВ пациентов, лечившихся по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004

Figure 2

The overall survival (OS) of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocols



У 6 больных группы высокого риска, включенных в протокол AML-BFM 2004, была проведена аллогенная ТГСК. Исключив этих пациентов из дальнейшего анализа, 5-летняя БСВ и ОВ оказались значительно выше у детей, получивших эпигенетическую терапию, – $77,8 \pm 13,4\%$ и $85,6 \pm 9,5\%$ соответственно, чем у пациентов, получавших только химиотерапию по протоколу AML-BFM 2004 – $46,4 \pm 9,4\%$ ($p = 0,027$) и $56,9 \pm 6,9\%$ ($p = 0,057$) соответственно (рисунки 5, 6).

Рисунок 3
БСВ пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола лечения

Figure 3
The EFS of the high-risk patients according to treatment protocol

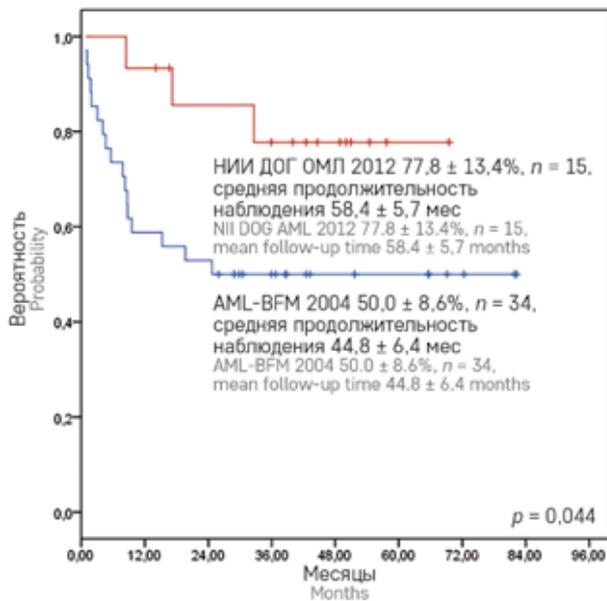


Рисунок 4
ОВ пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола терапии

Figure 4
The OS of the high-risk patients according to treatment protocol

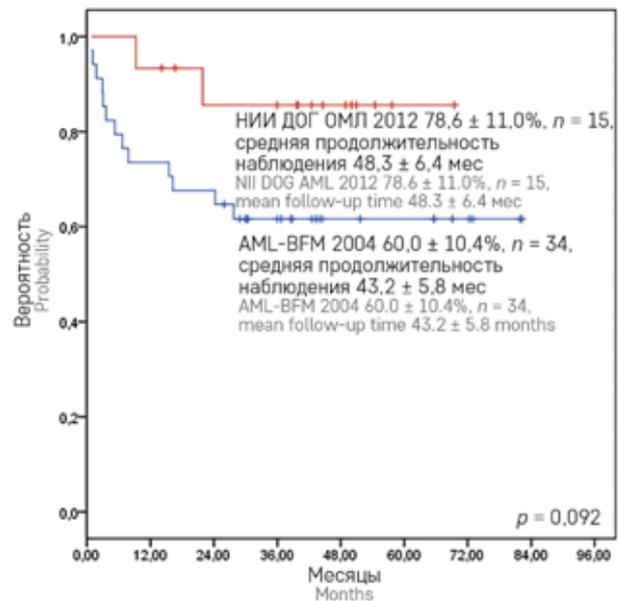


Рисунок 5
БСВ пациентов, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 5
The EFS of the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol

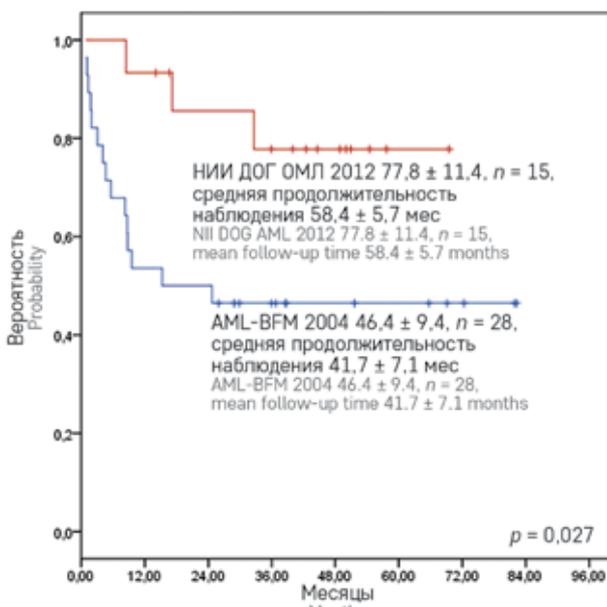
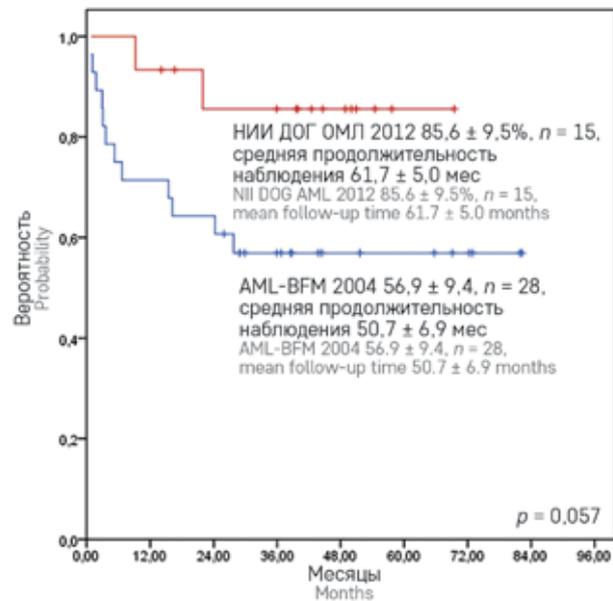


Рисунок 6
ОВ пациентов, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 6
The OS of the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol



Из 6 больных, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 и получивших аллогенную ТГСК во время первой ремиссии, у 2 развился рецидив заболевания на 7-м и 20-м месяцах, остальные 4 живы на сроках наблюдения от 30 до 65 мес. Пятилетняя БСВ у этой группы больных, получивших аллогенную ТГСК во время первой ремиссии ($n = 6$), была несколько

выше ($66,7 \pm 19,2\%$, средняя продолжительность наблюдения $48,2 \pm 10$ мес), чем у детей, лечившихся только посредством химиотерапии ($n = 28$; $56,9 \pm 9,4\%$, средняя продолжительность наблюдения $50,7 \pm 6,9$ мес) ($p = 0,2$).

KPP у пациентов группы высокого риска, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 и подвергшихся

аллогенной ТГСК во время первой ремиссии, был достоверно выше, чем у этой же группы больных в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012: 47,4% и 15,2% соответственно ($p = 0,029$) (рисунок 7). Также отмечен более высокий КРР и у детей, включенных в группу высокого риска, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 без аллогенной ТГСК ($42,5 \pm 9,2\%$ ($p = 0,056$), чем по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 ($15,2 \pm 10\%$) (рисунок 8).

Таким образом, при сравнении 2 групп детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, который состоял только из химиотерапии, и по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, основанному на таком же режиме химиотерапии, но в сочетании с препаратами, воздействующими на эпигенетику опухолевых клеток, были отмечены достоверно бóльшая частота достижения ремиссии, более высокая БСВ и более низкий КРР у больных с высоким риском без аллогенной ТГСК. Более того, у пациентов, включенных в группу высокого риска и получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, несмотря на проведение аллогенной ТГСК 6 пациентам, 5-летняя БСВ и ОВ были достоверно ниже, а КРР выше по сравнению с больными высокого риска, лечившимися по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и не подвергшихся аллогенной ТГСК.

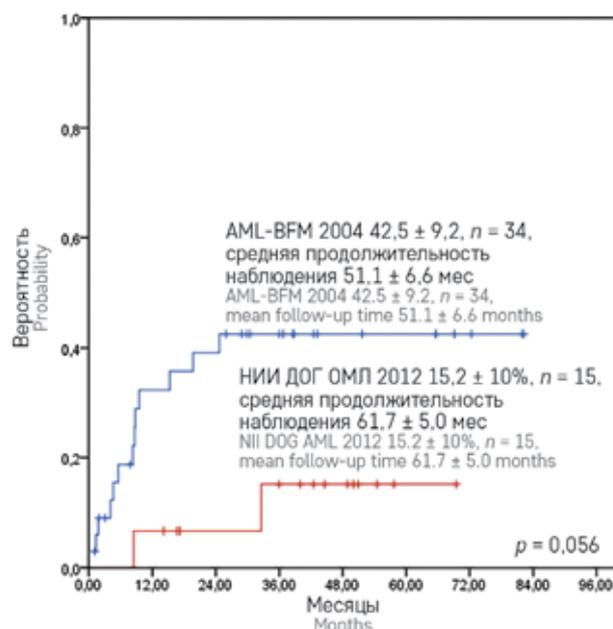
Оказалось, что 5-азациитин менее эффективен, чем 5-аза-2-дезоксцитидин (децитабин) при терапии детей, больных ОМЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОМЛ у детей – генетически гетерогенная группа заболеваний кроветворной системы, клинические

Рисунок 7
КРР у пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола терапии

Figure 7
The cumulative incidence of relapse (CIR) in the high-risk patients according to treatment protocol



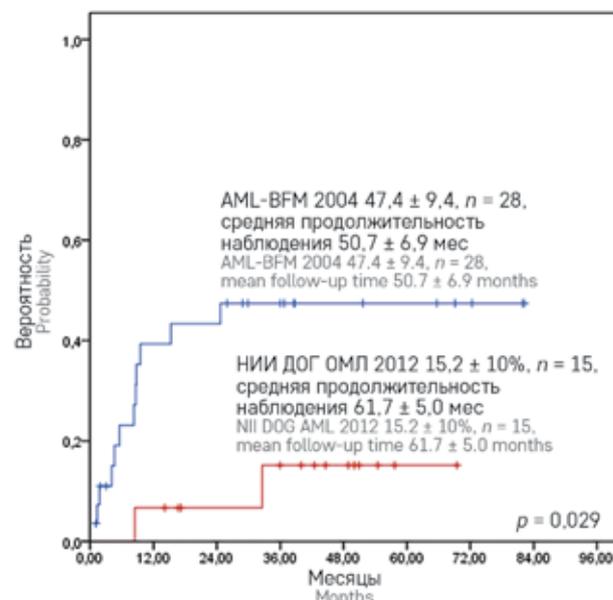
признаки которой характеризуются накоплением незрелых поликлональных миелоидных клеток-предшественников в костном мозге и крови. Некоторые сочетания цитогенетических, эпигенетических и молекулярных аномалий определяют подтипы ОМЛ с различными клиническими проявлениями и поведением опухолевых клеток. Кроме того, гены-эпигенетические модификаторы, такие как *ASXL1*, *EZH2*, *MLL*, и гены, регулирующие метилирование ДНК (*DNM3A*, *TET2*, *IDH1* и *IDH2*), также характеризуют гетерогенность ОМЛ [10].

Характерным отличительным признаком большинства ОМЛ является индивидуальный онкобелок, например PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, и различные белки, связанные с ОМЛ [10, 11]. Эти белки обеспечивают накопление аномальных белковых структур, содержащих гистондеацетилазу, гистонметилтрансферазу и ДНК-метилтрансферазу, которые, в свою очередь, связаны с их генами-промотерами, что приводит к блокированию программ дифференцировки стволовых лейкоэмических клеток [12, 13]. Учитывая описанные изменения состояния генома опухолевых клеток, можно задуматься над разработкой терапии, воздействующей на эпигенетические изменения.

Для лечения больных ОМЛ в настоящее время применяется интенсивная химиотерапия, а часть пациентов подвергаются аллогенной ТГСК. В результате такой стратегии лечения 5-летняя ОВ достигается у 60–70% больных, а количество рецидивов все равно остается на уровне 45–55% [14]. Химиотерапевтические режимы практически не изменялись

Рисунок 8
КРР у больных, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 8
The CIR in the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol



последние 15–20 лет. Увеличение выживаемости в последнее время было обусловлено снижением уровня смертности за счет улучшения сопроводительной терапии, появления новых противогрибковых и антибактериальных препаратов, а аллогенная ТГСК стала применяться только у пациентов группы высокого риска. Кроме того, снизилась смертность от токсичности после аллогенной ТГСК, но остается совершенно нерешенной проблема снижения вероятности развития рецидива у больных ОМЛ.

Снижение вероятности развития рецидива и повышение ОВ и БСВ прекрасно продемонстрировано у больных ОПЛ после применения дифференцировочной терапии ATRA и триоксида мышьяка. Эта комбинация препаратов позволила практически отказаться от химиотерапии у пациентов с ОПЛ и увеличить выживаемость этой группы больных до 95% [11, 15]. ATRA и триоксид мышьяка способствуют утрате эффекта поддержания пула стволовой лейкемической клетки и восстанавливают ее терминальную дифференцировку в сочетании с восстановлением апоптоза. К сожалению, эти препараты не оказывали никакого непосредственного воздействия на опухолевые клетки при лечении больных ОМЛ без *t(15;17)/PML::RAR α* . В то же время, ингибируя активность гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы, ATRA в стандартных терапевтических дозировках способствует восстановлению структуры хроматина и метилирования ДНК, что приводит к индукции транскрипции специфических ДНК генов-промоторов, отвечающих за дифференцировку миелоидных клеток-предшественников [11]. Следовательно, возможно применение ATRA в сочетании с химиотерапией и другими препаратами, влияющими на состояние хроматина, может внести свой положительный вклад в лечение больных ОМЛ.

Одним из современных направлений в лечении больных ОМЛ является разработка таргетной, или целенаправленной, терапии, которая блокирует только 1 или 2 гена, участвующих в развитии ОМЛ. В частности, у 15–20% детей с ОМЛ отмечается соматическое внутреннее тандемное удвоение *fms*-подобного рецептора-3 тирозинкиназы (*FLT3-ITD*) [16]. Перестройка *FLT3-ITD* нарушает регуляторную функцию белка FLT3 и приводит к ингибции апоптоза [17, 18]. Применение одного из ингибиторов тирозинкиназы – сорафениба – в сочетании с химиотерапией позволило увеличить БСВ, но при этом больные, отнесенные к высокой группе риска, получали аллогенную ТГСК [19].

При ОМЛ также отмечена мутация генов, участвующих в метилировании ДНК, например *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *TET2*, для блокирования которых применяются ингибиторы ДНК-метилтрансферазы: децитабин, 5-азацитидин, а также ингибиторы гистондеаце-

тилазы (вориностат и ВК) как без химиотерапии, так и в сочетании с химиопрепаратами [12, 20]. Кроме того, сочетание деметилирующих ДНК препаратов с ингибиторами гистондеацетилазы приводило к повышению эффективности ATRA-зависимой дифференцировки лейкозных клеток и ингибции хроматинмодифицирующей лизинспецифической метилтрансферазы, которая обладает избыточной активностью при ОМЛ, но не при ОПЛ [21]. Это исследование подтверждает работу M. Trast и соавт. (2005), в которой *in vitro* показана эффективная ингибция активности генов, участвующих в пролиферации, и активация генов, отвечающих за дифференцировку опухолевых клеток [22].

Еще одним путем поддержания опухолевого пула клеток при ОМЛ оказался дефект механизма восстановления поврежденной ДНК и накопление ДНК с большим количеством поломок, которые могут также быть самостоятельными ведущими мутациями [23–28]. Механизм восстановления поврежденной ДНК играет центральную роль в поддержании стабильности генома и, следовательно, отвечает за точную последовательность в программах дифференцировки клеток-предшественников [29, 30].

Судя по всему, в регулировании пролиферации и дифференцировки бластов участвует огромное количество генов, ферментов, белков, микро-РНК. Скорее всего, мы даже не знаем всего набора структур, вовлеченных в эти процессы в разные периоды развития опухоли. Кроме того, таргетная терапия позволяет блокировать ограниченное число путей регуляции опухолевых клеток, а эпигенетическая терапия, возможно, блокирует большее количество генов, участвующих в данном процессе. В то же время эпигенетическая терапия несколько не умаляет значения таргетных препаратов, которые могут применяться в сочетании с эпигенетическими препаратами в лечении больных ОМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012 наряду с интенсивной химиотерапией проводилась эпигенетическая терапия ингибиторами гистондеацетилазы (ВК и ATRA) и ингибитором ДНК-метилтрансферазы (децитабин). Была достигнута ремиссия у всех больных, получивших децитабин после терапии индукции, в отличие от группы больных, получивших только химиотерапию. Также были достигнуты значительно высокие показатели БРВ и ОВ и более низкий КРР у пациентов, включенных в группу высокого риска, что указывает на повышение эффективности терапии при добавлении децитабина в схему лечения. Децитабин был более эффективен в режиме *timing*, чем в режиме *priming*, т. е. после индукционной химиоте-

рапии при меньшем количестве опухолевых клеток. Менее эффективным оказался 5-азациитидин, чем децитабин, поэтому этот рукав терапии протокола был закрыт. Добавление эпигенетической терапии к химиотерапии, возможно, позволит у части пациентов группы высокого риска избежать проведения аллогенной ТГСК во время первой ремиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке благотворительных фондов «Настенька» и «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Tiganova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

Sokova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7159-5302>

Subbotina N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1766-9726>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Kurdyukov B.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-0926>

Serebryakova I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Palladina A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-7347>

Tupitsyn N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Mentkevich G.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0731>

Литература / References

- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon. IARC Press; 2017.
- Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T., Zimmermann M., Harbott J., Berna Beverloo H., et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1478–87. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976
- Jasmijn D.E., de Rooij C., Zwaan M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49. DOI: [org/10.3390/jcm4010127](https://doi.org/10.3390/jcm4010127)
- Valerio D.G., Katsman-Kuipers J.E., Jansen J.H., Verboon L.J., de Haas V., Stary J., et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99 (8): e130–2. DOI: 10.3324/haematol.2013.094565
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., Graf N., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122: 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
- Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B., Alonzo T.A., Hurwitz C., Raimondi S.C., et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2011; 118 (3): 761–9. DOI: 10.1002/cncr.26190
- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155: 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x
- Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Серебрякова И.Н., Немировченко В.С. и др. Эпигенетическая терапия – важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология* 2011; 4 (1): 20–6. [Popa A.V., Gorohova E.V., Fleishman E.V., Sokova O.I., Serebryakova I.N., Nemirovchenko V.S., et al. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Clinical Oncohematology* 2011; 4 (1): 20–6. (In Russ.)].
- Немировченко Н.В. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острым миелоидным лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. [Nemirovchenko N.V. The role of valproic acid and all-trans-retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M.; 2014. (In Russ.)].
- Khwaja A., Bjorkholm M., Gale R.E., Levine R.L., Jordan C.T., Ehninger G., et al. Acute Myeloid Leukemia. *Nat Rev Dis Primes* 2016; 2: 16010. DOI: [org/10.1038/nrdp.2016.10](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.10)
- di Masi A., Leboffe L., De Marinis E., Pagano F., Cicconi L., Rochette-Egly C., et al. Retinoic Acid Receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Mol Aspects Med* 2015; 41: 1–115. DOI: [org/10.1016/j.mam.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.003)
- Zardo G., Cimino G., Nervi C. Epigenetic plasticity of chromatin in embryonic and hematopoietic stem/progenitor cells: therapeutic potential of cell reprogramming. *Leukemia* 2008; 22: 1503–18. DOI: 10.1038/leu.2008.141
- Ferguson L.R., Tathman A.L., Lin Z., Denny W.A. Epigenetic regulation of gene expression as an anticancer drug target. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11: 199–212. DOI: 10.2174/156800911794328510
- Moore A.S., Kearns P.R., Knapper S., Pearson A.D.J., Zwaan C.M. Novel therapies for children with

- acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2013; 27 (7): 1451–60. DOI: 10.1038/leu.2013.106
15. De The H. Differentiation therapy revisited. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 117–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.103
16. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108 (12): 3654–61. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009233
17. Sallmyr A., Fan J., Datta K., Kim K.-T., Grosu D., Shapiro P., et al. Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML. *Blood* 2008; 111 (6): 3173–82. DOI: 10.1182/blood-2007-05-092510
18. Gu T.L., Nardone J., Wang Y., Loriaux M., Villén J., Beausoleil S., et al. Survey of activated FLT3 signaling in leukemia. *PLoS One* 2011; 6 (4): e19169. DOI: 10.1371/journal.pone.0019169
19. Greenblatt S.M., Nimmer S.D. Chromatin modifiers and the promise of epigenetic therapy in acute leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 1396–406. DOI: 10.1038/leu.2014.94
20. Schenk T., Chen W.C., Göllner S., Howell L., Jin L., Hebestreit K., et al. Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2012; 18: 605–11. DOI: 10.1038/nm.2661
21. Pollard J.A., Chang B.H., Cooper T.M., Gross T., Gupta S., Ho P.A., et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD⁺ AML. *Blood* 2013; 122 (21): 3969. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3969.3969
22. Trus M.R., Yang L., Saiz F.S., Bordeleau L., Jurisica I., Minden M.D. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005; 19: 1161–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403773
23. Alcalay M., Meani N., Gelmetti V., Fantozzi A., Fagioli M., Orleth A., et al. Acute myeloid Leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair. *J Clin Invest* 2003; 112: 1751–61. DOI: 10.1172/JCI17595
24. Billinger L., Rucker F.G., Kurz S., Du J., Scholl C., Sander S., et al. Gene expression profiling identifies distinct subclasses or core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 1291–300. DOI: 10.1182/blood-2006-10-049783
25. Krajci O., Wunderlich M., Geiger H., Chou F.-S., Schleimer D., Jansen M., et al. P53 signaling in response to increased DNA damage sensitizes AML1-ETO cells to stress-induced death. *Blood* 2008; 111: 2190–9. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093682
26. Esposito M.T., So C.W. DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia: implications for pathogenesis, disease progression and chemotherapy resistance. *Chromosoma* 2014; 123: 545–61. DOI: 10.1007/s00412-014-0482-9
27. Popp H.D., Naumann N., Brendel S., Henzler T., Weiss C., Hofmann W.-K., Fabarius A. Increase of DNA damage and alteration of the DNA damage response in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Leuk Res* 2017; 57: 112–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
28. Voisset E., Moravsik E., Stratford E.W., Jaye A., Palgrave C.J., Hills R.K., et al. PML nuclear body disruption cooperates in APL pathogenesis and impairs DNA damage repair pathways in mice. *Blood* 2018; 131: 636–48. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
29. Nagaria P., Robert C., Rassool F.V. DNA double-strand break response in stem cells: mechanisms to maintain genomic integrity. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2345–53. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
30. Santos M.A., Faryabi R.B., Ergen A.V., Day A.M., Malhowski A., Canela A., et al. DNA-damage-induced differentiation of leukemic cells as an anti-cancer barrier. *Nature* 2014; 514: 107–11. DOI: 10.1038/nature13483

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 21.02.2025



EDN: VYATZD

Контактная информация:

Гаскова Марина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: gaskova.marina@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

Острый мегакариобластный лейкоз с мутациями в гене *GATA1* у детей без синдрома Дауна

М.В. Гаскова, Ю.В. Ольшанская, З.А. Абашидзе, Е.А. Зеркаленкова, И.И. Калинина, Д.А. Венёв, О.И. Солдаткина, А.Н. Казакова, Л.А. Хачатрян, К.А. Воронин, М.Э. Дубровина, С.А. Плясунова, А.А. Семченкова, С.А. Кашпор, Е.В. Михайлова, А.М. Попов, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) составляет 4–15% детских острых миелоидных лейкозов, чаще встречаясь у детей с синдромом Дауна (СД). ОМКЛ при СД (СД-ОМКЛ) характеризуется мутациями в гене *GATA1*, отсутствием рекуррентных транслокаций и высокой чувствительностью к полихимиотерапии. У детей без СД ОМКЛ демонстрирует высокое генетическое разнообразие, в том числе у таких пациентов встречается биологически и клинически схожий с СД-ОМКЛ вариант ОМКЛ, также характеризующийся мутациями в гене *GATA1* и отсутствием известных химерных транскриптов. Трисомия 21 носит при этом соматический характер, т. е. определяется только в лейкоцитарных клетках. Это так называемые Даун-подобные (Down syndrome-like) ОМКЛ. С целью подробнее охарактеризовать Даун-подобные ОМКЛ мы проанализировали клинико-гематологические характеристики, генетический профиль и ответ на терапию 65 пациентов с ОМКЛ без фенотипических признаков СД. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Мутация в гене *GATA1* была обнаружена в 14 (21%) случаях. Все 14 пациентов имели подтвержденную соматическую трисомию 21 в бластных клетках. Бластные клетки в этих случаях имели схожий с СД-ОМКЛ набор дополнительных мутаций и хромосомных аномалий. Показатели выживаемости в исследованной когорте были достоверно выше, чем у пациентов без *GATA1*. Таким образом, все пациенты с ОМКЛ должны быть исследованы на присутствие мутаций в гене *GATA1* для более точного прогнозирования ответа на терапию.

Ключевые слова: острый мегакариобластный лейкоз, синдром Дауна, мутации *GATA1*

Гаскова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 50–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia with *GATA1* mutations

M.V. Gaskova, Yu.V. Olshanskaya, Z.A. Abashidze, E.A. Zerkalenskova, I.I. Kalinina, D.A. Venyov, O.I. Soldatkina, A.N. Kazakova, L.A. Khachatryan, K.A. Voronin, M.E. Dubrovina, S.A. Plyasunova, A.A. Semchenkova, S.A. Kashpor, E.V. Mikhailova, A.M. Popov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) accounts for 4–15% of childhood acute myeloid leukemia and most often affects children with Down syndrome (DS). AMKL with DS (DS-AMKL) is characterized by mutations in the *GATA1* gene, the absence of recurrent translocations and high sensitivity to multi-agent chemotherapy. In children without DS, AMKL demonstrates high genetic diversity: for example, such patients can have a variant that is biologically and clinically similar to DS-AMKL and is also characterized by mutations in the *GATA1* gene and the absence of known fusion transcripts. Trisomy 21 is somatic, i.e. it can be detected only in leukemic cells. This is the so-called DS-like AMKL. To better characterize DS-like AMKL, we analyzed clinical and hematological characteristics, genetic profiles, and response to therapy in 65 patients with AMKL without phenotypic features of DS. 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. A mutation in the *GATA1* gene was detected in 14 (21%) patients. All 14 patients had confirmed somatic trisomy 21 in blast cells. In these cases, blast cells had a profile of additional mutations and chromosomal abnormalities that was similar to DS-AMKL. Survival rates in the cohort of interest were significantly higher than in the patients without *GATA1* mutations. Thus, all patients with AMKL should be tested for mutations in the *GATA1* gene to more accurately predict their response to therapy.

Key words: acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome, *GATA1* mutations

Gaskova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 50–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) – заболевание, обусловленное избыточной пролиферацией злокачественных мегакариоцитарных предшественников, в основе которой лежит последовательное возникновение различных генетических событий, которые оказывают содружественное в отношении аномального мегакариопоэза влияние. У детей ОМКЛ составляет 5–15% всех

острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), с наибольшей частотой встречаясь у детей до 2 лет [1, 2]. При синдроме Дауна (СД) ОМКЛ (СД-ОМКЛ) встречается в 60% острых лейкозов [3–5].

У пациентов с СД фундаментальными кооперирующими генетическими событиями, лежащими в основе развития ОМКЛ, являются конституциональная трисомия 21 и соматические мутации в гене *GATA1*.

Наличие трисомии 21 нарушает баланс гемопоэтических стволовых клеток печени плода, приводя к увеличению числа эритромегакариоцитарных предшественников, увеличению их размера и изменениям иммунофенотипических характеристик [6]. Эти изменения предшествуют приобретению мутации в гене *GATA1*. При трисомии 21 помимо увеличения количества нарушается и дифференцировка мегакариоцитов, и в крови плода наблюдается снижение числа тромбоцитов. Это позволяет предположить, что трисомия 21 сама по себе вызывает дисмегакариоцитопоз и неэффективный тромбоцитопоз. Молекулярные основы этих изменений остаются малоизученными, однако отмечается повышенная экспрессия генов, локализующихся на 21-й хромосоме: *ERG*, *DYRK1*, *RUNX1* и *ETS2*, которые являются важными участниками мегакариоцитопоза [7, 8].

Клетки-предшественники с трисомией 21 и мутациями *GATA1* обладают большей пролиферативной способностью по сравнению с нормальными гемопоэтическими предшественниками в печени плода на той же стадии развития. Ген *GATA1*, располагающийся на хромосоме X, является транскрипционным фактором и также играет ключевую роль в дифференцировке эритроцитов и тромбоцитов, в норме подавляя пролиферацию их предшественников [9]. Мутации во втором экзоне *GATA1* приводят к экспрессии укороченного белка *GATA1s* без N-концевого трансактивационного домена. Предполагается, что потеря этого домена способствует бесконтрольной пролиферации мегакариоцитов.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что при СД-ОМКЛ бластные клетки более чувствительны к некоторым химиотерапевтическим препаратам, в том числе к citarabinу и даунорубину. При СД-ОМКЛ уровень продукции активного внутриклеточного метаболита citarabина, арабинофуранозилцитозин трифосфата, бластными клетками после инкубации с 3H-ara-C существенно выше, чем в обычных бластных клетках при других вариантах ОМЛ [10]. Лимфоидные бласты от пациентов с СД при этом не имеют повышенной *in vitro* чувствительности к химиотерапии (ХТ) по сравнению с пациентами без СД [11, 12], свидетельствуя о том, что повышенная чувствительность к ХТ СД-ОМКЛ бластов связана с биологией данного типа острого лейкоза.

Кроме этого, было предположено, что фермент метаболического пути транссульфараии цистатион-β-синтаза, который кодируется геном *CBS*, расположенным в 21q22.3, и в норме катализирует конденсацию серина и гомоцистеина до цистатионина, также играет роль в гиперчувствительности к ХТ, косвенно влияя на метаболизм нуклеозидов (включая citarabin) [13].

ОМКЛ у пациентов без СД характеризуются высокой генетической гетерогенностью. В большинстве случаев выявляются структурные хромосомные перестройки, приводящие к образованию химерных генов, преимущественно с участием *KMT2A* и *NUP98*. Для ОМКЛ также высокоспецифичны *inv(16)(p13q24)/CBFA2T3::GLIS2*, характеризующаяся высокой экспрессией CD56, и редкая транслокация *t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1*, встречающаяся только у детей до 2 лет. Также характерны комплексные хромосомные перестройки и гипердиплоидии в отсутствие химерных транскриптов [14, 15]. Кроме того, среди ОМКЛ без СД можно выделить особую генетическую группу с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1*. В основе развития таких лейкозов лежат те же механизмы, что и при СД-ОМКЛ. Эта подгруппа составляет примерно 10% случаев ОМКЛ у детей без СД [14]. Важно еще раз подчеркнуть, что такие пациенты не имеют фенотипических проявлений СД, а трисомия 21 имеет соматический характер по данным генетического исследования. За свое биологическое сходство с СД-ОМКЛ эта подгруппа получила название «Даун-подобные ОМКЛ» (ДП-ОМКЛ) [16, 17]. В отличие от ОМКЛ со структурными абберациями прогноз при ДП-ОМКЛ значительно лучше, что связано с вышеперечисленными особенностями бластных клеток, несущих трисомию 21 и мутации *GATA1* [16–18].

Учитывая биологические особенности и относительно благоприятный прогноз, но небольшое число подтверждающих публикаций, эта подгруппа ОМКЛ требует дополнительных данных для корректной стратификации. С этой целью мы проанализировали клинико-гематологические и генетические характеристики, а также прогностическое значение ОМКЛ с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1* у детей без СД.

Рутинными методами диагностики мутаций в гене *GATA1* являются фрагментный анализ (ФА) и секвенирование по Сэнгеру (СС), однако из-за гетерогенности видов мутаций в экзоне 2 *GATA1* необходимо использовать сочетание 3 методов (таблица 1). Как правило, сложность возникает с выявлением инсерций/делеций. Так, инсерции/делеции менее 1 пары оснований не выявляются ФА. СС позволяет обнаружить как точковые мутации, так и инсерции/делеции, однако имеется ограничение по чувствительности метода, сложно верифицировать вариант с аллельной частотой менее 20%. В некоторых случаях, особенно у пациентов с низким бластозом, обнаружить мутации можно только методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС), но он не позволяет выявлять крупные инсерции/делеции (более 20 пар оснований).

Другая сложность в диагностике мутаций в гене *GATA1* связана с тем, что зачастую ОМКЛ презентует малым количеством бластов. В таком случае хорошим подходом является сортировка клеток, экспрессирующих мегакариоцитарные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Характеристика пациентов

Диагноз ОМКЛ был установлен у 117 (14,5%) из 807 пациентов с ОМЛ, обследованных в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с августа 2013 г. по март 2021 г. в рамках исследовательских протоколов ОМЛ-MRD-2018 и регистрационного исследования ОМЛ у детей в России.

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании данных иммунофенотипирования, морфологического и цитохимического исследований костного мозга в соответствии с рекомендациями русско-белорусской группы по диагностике острых лейкозов у детей [19] и критериями франко-американо-британской группы [20]. Решающей для диагностики ОМКЛ была экспрессия тромбоцитарных антигенов (CD41, CD42, CD61), оцениваемая по критериям Всемирной организации здравоохранения [21]. Пациенты получали лечение по различным протоколам терапии (ОМЛ-MRD-2018, ОМЛ-ММ-2006, протоколы группы ВФМ, НИИДОГ-ОМЛ 2007, ОМЛ-2002, ОМЛ-Даун Синдром).

Методы

Цитогенетическое исследование

Всем пациентам были выполнены стандартное кариотипирование клеток костного мозга (G-banding) и исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с локус-специфическими зондами для определения прогностически значимых хромосомных aberrаций (*inv(16)(p13;q24)/CBFb::MYH11*, *t(8;21)(22q;q22)/RUNX1::RUNX1T1*, *t(1;22)(q13;q13)/RBM15::MKL1*, *t(16;16)(q24;p13)/CBFA2T3::GLIS2*, перестройки генов *NUP98*, *HOXA*, *KMT2A*) в соответствии с протоколами фирм-производителей [22]. Наличие трисомии 21 дополнительно оценивали по результату гибридизации с зондом к гену *RUNX1*. Результаты цитогенетического анализа записывали в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой (ISCN 2020) [23]. Для исключения герминального статуса трисомии 21 исследовали клетки буккального эпителия (отпечатки) и/или лимфоциты периферической крови, стимулированные фитогемагглютинином, в ремиссии заболевания.

Молекулярно-генетические исследования

Всем 117 пациентам с ОМКЛ был проведен анализ мутаций в гене *GATA1* методами СС, ФА и таргетного ВПС.

ДНК выделяли из 5×10^6 мононуклеарных клеток костного мозга колоночным методом с использованием наборов InnuPrep (Analytic Jena, Германия) и HiPure kit (Magen, Китай).

Для выявления мутаций в гене *GATA1* (экзон 2) проводили СС на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit,

Таблица 1
Молекулярно-генетическое тестирование вариантов в гене *GATA1*

Table 1
Molecular genetic testing of variants in the *GATA1* gene

Параметр Parameter	ФА FA	СС SS	ВПС HTS
Объект исследования The object of study	Экзон 2/ заданная кодирующая последовательность Exon 2/the determined coding sequence	Экзон 2 и прилегающие интронные области/ заданная кодирующая последовательность Exon 2 and adjacent intronic areas/the determined coding sequence	Заданная панель генов Targeted gene panel
Тип определяемых вариантов Type of variant	Инсерции/делеции > 1 пары оснований Insertions/deletions of more than 1 bp	Точковые мутации, инсерции/делеции Point mutations, insertions/deletions	Точковые мутации, инсерции/делеции Point mutations, insertions/deletions
Чувствительность Sensitivity	> 1%	> 20%	> 1%
Преимущества Advantages	Низкая стоимость, время исследования (несколько часов) Low cost, testing time (several hours)	Определение разных вариантов Identification of various variants	Сведения о целом гене, кооперирующие варианты Data about the whole gene, cooperating variants
Недостатки Disadvantages	Невозможность определения точковых мутаций Inability to identify point mutations	Низкая чувствительность Low sensitivity	Высокая стоимость, сложный анализ, трудоемкость (время исследования несколько дней) High cost, complex analysis, labor intensity (testing time is several days)

Notes. FA – fragment analysis; SS – Sanger sequencing; HTS – high throughput sequencing.

Applied Biosystems). Для обнаружения делеций/инсерций в экзоне 2 гена *GATA1* выполняли ФА с использованием набора GeneScan 500 LIZ Size Standard (Applied Biosystems). Амплификацию продуктов полимеразной цепной реакции осуществляли с праймерами, согласно L. Rainis и соавт. [24]. Для анализа полученных данных использовали программное обеспечение Bioedit, алгоритм Blastend, для оценки размера инсерций/делеций – Genemapper. Мутации описывали согласно номенклатуре HGVS [25]. Для оценки мутационного статуса других генов, значимых в патогенезе ОМЛ, проводили таргетное ВПС с набором Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, Германия), включающим 141 ген. ВПС проводили на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 151 пару оснований) со средним покрытием не менее 1000×. Обработку данных проводили с использованием автоматизированного алгоритма Data Analysis Center (Qiagen), включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), выявление и анализ числа копий генов (CNV). Аннотацию точечных вариантов и малых инсерций/делеций проводили с помощью VariantStudio (Illumina).

Статистический анализ

Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера, их сравнение выполняли при помощи критерия log-rank (Кокса–Мантела). Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) считались от даты диагноза. При подсчете ОВ за событие считали смерть, при БСВ – смерть и рецидив. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Цензурирование живых на момент анализа данных больных и пациентов, потерянных из-под наблюдения, проводилось датой последнего контакта. Статистический анализ данных проводили с использованием программы R4.0.1 (Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Из 117 пациентов с ОМКЛ у 52 (45,5%) был диагностирован СД на основании фенотипических признаков и данных генетического исследования. К подгруппе ОМКЛ без СД были отнесены 65 (55,5%) пациентов.

У 14 (21%) из 65 пациентов с ОМКЛ без СД при проведении молекулярно-генетического исследования была обнаружена мутация в гене *GATA1*. При цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследованиях соматическая трисомия 21-й хромосомы выявлена у всех 14 пациентов.

Медиана возраста манифестации заболевания в данной *GATA1*-позитивной подгруппе составила 1,5 года (от 3 месяцев до 2,5 лет), преобладали мальчики (10 мальчиков, 4 девочки). У *GATA1*-негативных пациентов медиана возраста составила 1,6 года (от 1 месяца до 4,7 года), мальчиков также было больше (32 мальчика, 19 девочек).

Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование

В *GATA1*-позитивной подгруппе ($n = 14$) при цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследованиях у 11 пациентов выявлена трисомия 21 (изолированно либо в сочетании с другими абберациями), у 2 пациентов тетрасомия 21 и в 1 случае имела место изохромосома 21q. В 3 случаях выявлена изолированная трисомия 21, в 8 случаях она сочеталась с другими абберациями. Самыми частыми среди них были дополнительный материал длинного плеча хромосомы 7, в основном в виде изодеривата 7q ($n = 5$), и трисомия 8. По совокупности обнаруженных аббераций у 8 пациентов имел место комплексный кариотип. Транслокаций с образованием известных химерных генов выявлено не было.

В *GATA1*-негативной подгруппе ($n = 51$) большинство генетических событий было представлено транслокациями с образованием химерных генов *CBFA2T3::GLIS2* ($n = 9$), *NUP98::KDM5A* ($n = 4$), перестройками генов *HOXA* ($n = 8$), *KMT2A* ($n = 7$), *t(1;22)* ($n = 4$).

Клиническая и цитогенетическая характеристика пациентов с ДП-ОМКЛ представлена в таблице 2.

Мутации в гене *GATA1*

Мутации в гене *GATA1* были представлены вариантами, приводящими к сдвигу рамки считывания ($n = 10$), с образованием преждевременного стоп-кодона ($n = 1$), с потерей старт-кодона ($n = 3$). Результаты представлены в таблице 3. Все обнаруженные варианты приводили к экспрессии укороченной формы белка *GATA1s*.

Аллельная частота варианта варьировала от 4 до 98% и соответствовала в большинстве случаев количеству бластных клеток. При малом числе бластов для обнаружения мутаций в *GATA1* исследовали предварительно сортированные бластные клетки.

Дополнительные мутации

Среди дополнительных мутаций были обнаружены варианты в генах сигнальных путей *JAK-STAT* (*JAK2*, *JAK3*) и *RAS* (*NRAS*, *KRAS*), а также генах когезинового комплекса (*RAD21*, *STAG2*, *SMC3*, *CTCF*). Встречаемость дополнительных мутаций представлена на рисунке 1.

Таблица 2

Клиническая и цитогенетическая характеристика пациентов с ДП-ОМКЛ

Table 2

Clinical and cytogenetic characteristics of the patients with Down syndrome-like acute megakaryoblastic leukemia (DS-AMKL)

№	Пол Gender	Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at diag- nosis, years	Кариотип Karyotype	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /L	Протокол лечения Treatment protocol	Группа риска Risk group
1	Женский Female	1,9	48,XX,del(12p),+21,+21[10]/46,XX[10]	3,4	ML-DS-2006	
2	Женский Female	1,6	47,XX,+21[15]	5,1	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
3	Мужской Male	1	46,XY,der(5)(t(1;5)(q25;q35)),i(21)[8] /46,XY,der(5)(t(1;5)(q25;q35)),del(7)(p13),i(21) [11]/46,XY[1]	11,41	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Промежуточный риск Intermediate risk
4	Мужской Male	1,3	49,XY,+Y,i(7q),+8,+21[19]	39	AML-BFM-98	Высокий риск High risk
5	Мужской Male	1	46,XY,der(3)(add3q),del(7)(q22-31),der(10p),der(14) [3]/46,XY[5]	39	AML-BFM-2004	Высокий риск High risk
6	Мужской Male	1,3	48,XY,der(17),+21,+21[5]	39,2	AML-BFM-2004	Высокий риск High risk
7	Мужской Male	2,5	49,XY,t(1;7)(q25;p21),+8,+21,+21[15]/46,XY[5]	10	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
8	Женский Female	2,7	47,XX,r(7),+21[2]/46,XX[8]	29,3	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
9	Мужской Male	0,3	50,XY,der(3)t(3;?)(q29;?),der(4)t(4;10)(q34;q11), del(5)(q13-33), der(10)(del?(p13)),+18,+19,+21,+22,+ring [10]	15,7	ОМЛ-2002 AML-2002	Высокий риск High risk
10	Мужской Male	0,8	47,XY,+21[1]/46,XY[14]	8,2	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
11	Женский Female	1,7	47,XX,t(1;11)(p36;q13),der(2)t(1;2)(q24;q37), der(3)t(1;3)(q24;q27),der(19)t(11;19) (p?13;q13),der(19)(p?13;q13),+21[5] /46,XX[5]	10,8	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Высокий риск High risk
12	Мужской Male	1	47,XY,+21[16]/46,XY[4]	26	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
13	Мужской Male	1,1	47,XY,i(7)(q11),+21[2]/46,XY[14]	12	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
14	Мужской Male	1,2	49,XY,der(7)add(7q36),+8,+21,+21[4]/46,XY[2]	7	AML-BFM-98	Высокий риск High risk

Таблица 3

Мутации в гене *GATA1* и результаты их выявления различными методами

Table 3

Mutations in the *GATA1* gene and the results of their detection by various methods

№	Вариант <i>GATA1</i> <i>GATA1</i> variant			Метод определения Detection method		
	Мутация Mutation	Тип Type	VAF, %	ФА FA	СС SS	ВПС HTS
1	c.1A>G	Start loss	6	–	–	+
2	c.182_186delCCTAC	Frameshift	6	+	–	+
3	c.59_60insT	Frameshift	17	+	+	+
4	c.154_158dupACAGC	Frameshift	48	+	+	+
5	c.49C>T	Nonsense	13	–	+	+
6	c.-9_10del	Start loss	60	+	+	–
7	c.90_91delTAG	Frameshift	98	+	+	+
8	c.2T>C	Start loss	25	–	+	+
9	c.82delC	Frameshift	4	–	–	+
10	c.150delG	Frameshift	6	–	–	+
11	c.174_188dupGGCACTGGCCTACTA	Frameshift	10	+	+	+
12	c.154_170dupACAGCCACCGCTGCAGC	Frameshift	11	+	+	+
13	c.94_95insG	Frameshift	28	+	+	+
14	c.16dupC	Frameshift	48	+	+	+

Примечание. VAF – частота альтернативного варианта; start loss – вариант с потерей старт-кодона; frameshift – вариант со сдвигом рамки считывания; nonsense – вариант, приводящий к преждевременному формированию стоп-кодона.

Notes. VAF – variant allele frequency; start loss – a variant with start codon loss; frameshift – a variant with a shift in the reading frame, nonsense – a variant that results in a premature stop codon.

Рисунок 2
ОВ *GATA1*-положительных и *GATA1*-негативных пациентов с ОМКЛ без СД

Figure 2
The overall survival (OS) of the *GATA1*-positive and *GATA1*-negative patients with non-DS-AMKL



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОМКЛ – это сложный вариант лейкоза, для диагностики которого необходимы мультидисциплинарный подход и применение широкого спектра генетических методов. Пациенты с ОМКЛ без определяющих прогност транслокаций должны быть тщательно обследованы на наличие трисомии 21 и мутаций в гене *GATA1*. Этим пациентам также необходимо исследовать буккальный эпителий и кровь в ремиссии заболевания для исключения крайне редких случаев мозаицизма. Учитывая гетерогенность мутаций в *GATA1* и их диагностическую значимость, для их выявления необходимо применять все 3 молекулярных метода, а при малом содержании бластных клеток проводить исследование на отсортированной популяции.

Рисунок 3
БСВ *GATA1*-положительных и *GATA1*-негативных пациентов с ОМКЛ без СД

Figure 3
The event-free survival (EFS) of the *GATA1*-positive and *GATA1*-negative patients with non-DS-AMKL



ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>
Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Semchenkova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7082-1694>
Kashpor S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (5): 333–41.
- Masetti R., Guidi V., Ronchini L., Bertuccio N.S., Locatelli F., Pession A. The changing scenario of non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 138: 132–8.
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., Abrahamsson J., Clausen N., Hel-drup J., et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 2005; 128 (6): 797–804.
- Xavier A.C., Ge Y., Taub J.W. Down Syndrome and Malignancies: A Unique Clinical Relationship. *J Mol Diagn* 2009; 11 (5): 371–80.
- Ravindranath Y., Abella E., Krischer J.P., Wiley J., Inoue S., Harris M., et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992; 80 (9): 2210–4.
- Roy A., Cowan G., Mead A. J., Filippi S., Bohn G., Chaidos A., et al. Perturbation of fetal liver hematopoietic stem and progenitor cell development by trisomy 21. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17579–84.
- Chou S.T., Byrska-Bishop M., Tober J.M., Yao Y., VanDorn D., Opalinska J.B., et al. Trisomy 21-asso-

- ciated defects in human primitive hematopoiesis revealed through induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17573–8.
8. MacLean G.A., Menne T.F., Guo G., Sanchez D.J., Park I.-H., Daley G.Q., et al. Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through *in vitro* differentiation of isogenic human pluripotent cells. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17567–72.
 9. Orkin S.H. Diversification of hematopoietic stem cells to specific lineages. *Nat Rev Genet* 2000; 1 (1): 57–64.
 10. Taub J.W., Matherly L.H., Stout M.L., Buck S.A., Gurney J.G., Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87 (8): 3395–403.
 11. Frost B.-M., Gustafsson G., Larsson R., Nygren P., Lönnerholm G. Cellular cytotoxic drug sensitivity in children with acute leukemia and Down's syndrome: an explanation to differences in clinical outcome? *Leukemia* 2000; 14 (5): 943–4.
 12. Zwaan C.M. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002; 99 (1): 245–51.
 13. Taub J.W., Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (1): 33–9.
 14. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126 (8): 943–9.
 15. Hara Y., Shiba N., Ohki K., Tabuchi K., Yamato G., Park M., et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56 (5): 394–404.
 16. De Rooij J.D.E., Branstetter C., Ma J., Li Y., Walsh M.P., Cheng J., et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet* 2017; 49 (3): 451–6.
 17. Lopez C.K., Malinge S., Gaudry M., Bernard O.A., Mercher T. Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia: Multitasking Fusion Proteins and Oncogenic Cooperations. *Trends Cancer* 2017; 3 (9): 631–42.
 18. De Rooij J.D.E., Masetti R., Van Den Heuvel-Eibrink M.M., Cayuela J.-M., Trka J., Reinhardt D., et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood* 2016; 127 (26): 3424–30.
 19. Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatr Hematol Immunopathol* 2023; 22 (1): 165–77.
 20. Bennett J.M. Criteria for the Diagnosis of Acute Leukemia of Megakaryocyte Lineage (M7): A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103 (3): 460.
 21. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., 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 (7): 1703–19.
 22. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143 [Tsaur G.A., Olshanskaya, Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023; 68 (1): 129–43. (In Russ.)].
 23. McGowan-Jordan J., Hastings R., Moore S. Re: International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts, by T. Liehr. *Cytogenet. Genome Res* 2021; 161 (5): 225–6.
 24. Rainis L. Mutations in exon 2 of *GATA1* are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003; 102 (3): 981–6.
 25. Den Dunnen J.T., Dalgleish R., Maglott D.R., Hart R.K., Greenblatt M.S., McGowan-Jordan J., et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 2016; 37 (6): 564–9.
 26. Quessada J., Cucchini W., Saultier P., Loosveld M., Harrison C.J., Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes* 2021; 12 (6): 924.
 27. Yoshida K., Toki T., Okuno Y., Kanezaki R., Shiraiishi Y., Sato-Otsubo A., et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet* 2013; 45 (11): 1293–9.
 28. Ono R., Hasegawa D., Hirabayashi S., Kamiya T., Yoshida, K., Yonekawa S., et al. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and *GATA1* mutations in phenotypically normal children. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (4): 525–31.
 29. Schweitzer J., Zimmermann M., Rasche M., von Neuhoff C., Creutzig U., Dworzak M., et al. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol* 2015; 94 (8): 1327–36.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.01.2025
Принята к печати 25.02.2025



EDN: SXNYBW

Контактная информация:

Лебедева Светлана Александровна,
врач-гематолог стационара
кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: svetlana.lebedeva@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва у детей с *KMT2A*-позитивным острым миелоидным лейкозом

С.А. Лебедева¹, И.И. Калинина¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹, В.А. Банколе¹, М.С. Васильева¹, Д.А. Венёв¹, Д.Д. Байдильдина¹, О.В. Алейникова¹, А.В. Попа^{1,2}, А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹, Е.А. Зеркаленкова¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с перестройками гена *KMT2A* является одним из наиболее частых вариантов ОМЛ у детей. Перестройки гена *KMT2A* представляют собой крайне гетерогенную группу, что обусловлено различной локализацией разрыва в ДНК данного гена в сочетании с большим количеством различных генов-партнеров. Пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ традиционно относят к группе высокого риска, однако в отечественной и международной литературе имеются данные о различном прогностическом значении отдельных вариантов перестроек этого гена. Так, в нескольких исследованиях, включавших пациентов взрослого и детского возраста, было продемонстрировано, что более благоприятным прогнозом характеризуются ОМЛ с t(1;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLL1* и t(9;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLL3*. Тем не менее в других исследованиях данные результаты не были воспроизведены. Кроме того, в ряде исследований было показано, что прогноз выживаемости у пациентов в возрасте от 0 до 24 месяцев с *KMT2A*-позитивным острым лейкозом может зависеть не только от природы гена-партнера, но и от локализации точки разрыва в гене *KMT2A*, при этом наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется разрыв в интроне 11. Целью данной работы являлась оценка прогностического значения характера перестройки гена *KMT2A* при ОМЛ у детей. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По нашим данным, природа гена-партнера и локализация точки разрыва не оказывали значимого влияния на результаты терапии пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по протоколу ОМЛ-MRD-2018, что может свидетельствовать о потенциальной целесообразности их стратификации в группу высокого риска вне зависимости от природы гена-партнера и локализации точки разрыва.
Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ген *KMT2A*, ген-партнер, прогноз выживаемости

Лебедева С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

The prognostic significance of partner genes and breakpoint locations in children with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

S.A. Lebedeva¹, I.I. Kalinina¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.N. Kazakova¹, V.A. Bankole¹, M.S. Vasileva¹, D.A. Venyov¹, D.D. Baydildina¹, O.V. Aleinikova¹, A.V. Popa^{1,2}, A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹, E.A. Zerkalenkova¹

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

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Acute myeloid leukemia (AML) with *KMT2A* rearrangements is one of the most common AML subtypes in children. *KMT2A* rearrangements are extremely heterogeneous because of different breakpoint locations in the DNA of this gene in combination with a large number of various partner genes. Patients with *KMT2A*-rearranged AML are typically stratified into a high-risk group. However, there are reports of different prognostic significance of different rearrangements of this gene found both in Russian and international literature. For example, several studies including both adults and children suggested that AML with t(1;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLL1* and t(9;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLL3* translocations had a more favorable prognosis. However, these findings failed to be reproduced in other studies. What is more, a number of studies stated that the prognosis of survival in patients aged 0–24 months affected by *KMT2A*-rearranged acute leukemia may depend not only on the partner gene but also on the location of a breakpoint in the *KMT2A* gene, while also saying that patients with a breakpoint in intron 11 have the worst prognosis. Here, we aimed to evaluate the prognostic significance of *KMT2A* rearrangements in children with AML. 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 Russia. We concluded that specific partner gene and breakpoint location did not have any significant influence on treatment outcomes in children with *KMT2A*-rearranged AML who had been treated according to the AML-MRD-2018 protocol. These findings may indicate that such patients should be stratified into a high-risk group irrespective of the involved partner gene and breakpoint location.

Key words: acute myeloid leukemia, *KMT2A* gene, partner gene, prognosis of survival

Lebedeva S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.01.2025
Accepted 25.02.2025

Correspondence:

Svetlana A. Lebedeva,
a hematologist at the Inpatient Facility
for Short-Term Treatment 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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: svetlana.lebedeva@dgoi.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу гемобластозов и составляет 15–20% всех острых лейкозов (ОЛ) у детей [1]. При стратификации пациентов на группы риска в дебюте ОМЛ на сегодняшний день учитывается ряд прогностически значимых молекулярных характеристик, в том числе наличие перестройки гена *KMT2A* (lysine methyltransferase 2A; ранее *MLL* – mixed lineage leukemia). Перестройки гена *KMT2A* составляют 20–25% всех случаев ОМЛ у детей и являются одним из наиболее частых генетических событий у данной группы пациентов [2, 3]. *KMT2A*-позитивный ОМЛ у детей характеризуется ранним возрастом и гиперлейкоцитозом на момент дебюта заболевания и ассоциирован с М4 (миеломнобластным) или М5 (монобластным) морфологическим вариантом по франко-американско-британской (French–American–British, FAB) классификации [4, 5].

Пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ традиционно относят к группе высокого риска: общая выживаемость (ОВ) у детей не превышает 65%, а бессобытийная выживаемость (БСВ), по данным различных авторов, составляет около 35–60% [6–9]. Тем не менее в литературе имеются данные о различном прогностическом значении отдельных транслокаций с участием *KMT2A*. Наиболее ярким примером является $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$, согласно рекомендациям ELN (European Leukemia Net, Европейская сеть по изучению лейкозов), пациенты с данной перестройкой относятся к группе промежуточного риска [10]. При этом в 2 наиболее крупных исследованиях В. Valgobind и соавт. [7] и R. van Weelderen и соавт. [11], включавших большое число детей (756 и 1256 соответственно), показатели выживаемости у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ значимо не отличались от других вариантов перестроек гена *KMT2A*. Также в литературе имеются противоречивые данные о прогностическом значении $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$: в исследовании В. Valgobind и соавт. 5-летняя ОВ у пациентов с данной перестройкой составила 100%, 5-летняя БСВ – $92 \pm 5\%$ [7], а в исследовании R. van Weelderen и соавт. показатели выживаемости у пациентов с $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ и $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ значимо не различались [11].

Помимо природы гена-партнера на прогноз выживаемости у пациентов с *KMT2A*-позитивными ОЛ может влиять локализация точки разрыва в данном гене, при этом наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется разрыв в интроне 11 [12, 13]. Однако влияние локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на прогноз выживаемости было продемонстрировано на смешанной когорте пациентов первых двух лет жизни с *KMT2A*-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и ОМЛ, и не изучалось у пациентов с ОМЛ старше 12 месяцев.

Целью данной работы являлась оценка влияния природы гена-партнера и локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на прогноз ОВ у детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В анализ были включены 119 пациентов детского возраста, которым проводилась первичная диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с июня 2018 г. по октябрь 2023 г. Соотношение мальчиков и девочек составило 62:57, средний возраст $5 \pm 0,5$ года, медиана возраста 2,4 года. Медиана времени наблюдения за выжившими составила 2,5 года. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Терапия

Все пациенты получали терапию согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018 (рисунки 1). Пациенты с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ с морфологией М5 по FAB-классификации или с $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ были стратифицированы в группу промежуточного риска, пациенты с другими вариантами перестроек гена *KMT2A* или $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ без морфологии М5 – в группу высокого риска. Пациентам группы промежуточного риска в рамках протокола последовательно проводились блоки полихимиотерапии $AM_{42}E$, HA_M , HA_E , $hAlda$. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам промежуточной группы риска выполнялась в случае наличия родственного полностью совместимого донора либо при неоптимальном ответе на курс индукционной терапии $AM_{42}E$ (недостижение клинико-гематологической ремиссии) и первый курс постремиссионной терапии HA_M (персистенция $MOB > 10^{-3}$ (0,1%), определяемая методом проточной цитометрии). Всем пациентам группы высокого риска в рамках протокола показано проведение ТГСК. При достижении клинико-гематологической ремиссии после курса индукционной терапии $AM_{42}E$ пациентам проводились блоки полихимиотерапии HA_M , FLA с последующей ТГСК. В случае недостижения клинико-гематологической ремиссии после курса индукционной терапии $AM_{42}E$ проводилась «терапия спасения»: блоки полихимиотерапии $FLAlda$, FLA с последующей ТГСК.

Цитогенетические и молекулярно-генетические методы

В рамках первичной диагностики всем пациентам было выполнено стандартное кариотипирование методом G-banding с описанием согласно Международной системе цитогенетической номенкла-

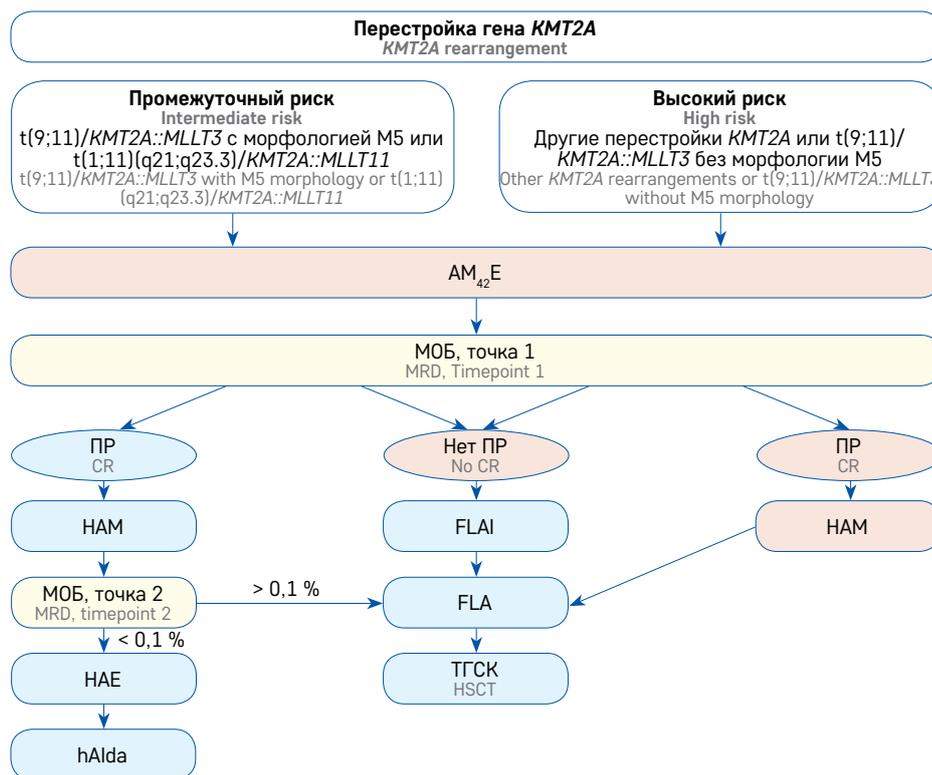
Рисунок 1

Терапия пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018.

МОБ – минимальная остаточная болезнь; ПР – полная ремиссия. AM₄₂E: цитарабин 100 мг/м² × 2 раза/сут, 7 дней, митоксантрон 14 мг/м²/сут, 3 дня, этопозид 100 мг/м²/сут, 3 дня; HAM: цитарабин 3000 мг/м² × 2 раза/сут, 3 дня, митоксантрон 10 мг/м²/сут, 3 дня; HAE: цитарабин 3000 мг/м² × 2 раза/сут, 3 дня, этопозид 125 мг/м²/сут, 4 дня; hAlda: цитарабин 1000 мг/м² × 2 раза/сут, 4 дня, идарубицин 10 мг/м²/сут, 3 дня; FLAlda: флударабин 30 мг/м²/сут, 5 дней, цитарабин 2000 мг/м²/сут, 5 дней, идарубицин 10 мг/м²/сут, 3 дня; FLA: флударабин 30 мг/м²/сут, 5 дней, цитарабин 2000 мг/м²/сут, 5 дней

Figure 1

Treatment of the patients with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia (AML) according to the AML-MRD-2018 protocol MRD – minimal residual disease. CR – complete remission; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation. AM₄₂E: cytarabine 100 mg/m² × 2 times a day for 7 days, mitoxantrone 14 mg/m²/day for 3 days, etoposide 100 mg/m²/day for 3 days; HAM: cytarabine 3000 mg/m² × 2 times a day for 3 days, mitoxantrone 10 mg/m²/day for 3 days; HAE: cytarabine 3000 mg/m² × 2 times a day for 3 days, etoposide 125 mg/m²/day for 4 days; hAlda: cytarabine 1000 mg/m² × 2 times a day for 4 days, idarubicin 10 mg/m²/day for 3 days; FLAlda: fludarabine 30 mg/m²/day for 5 days, cytarabine 2000 mg/m²/day for 5 days, idarubicin 10 mg/m²/day for 3 days; FLA: fludarabine 30 mg/m²/day for 5 days, cytarabine 2000 mg/m²/day for 5 days



туры хромосом человека, перестройки гена *KMT2A* подтверждали методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами на разрыв хромосомного региона 11q23 Kreatech *KMT2A* breakapart (Leica, Нидерланды) либо для выявления химерных генов *KMT2A::AFF1*, *KMT2A::AFDN*, *KMT2A::MLL3* (Leica, Нидерланды), *KMT2A::MLL10* (CytoTest, США). Природу гена-партнера определяли методами мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией для выявления 8 основных генов-партнеров (*AFF1*, *MLL3*, *MLL1* [14], *MLL10* [15], *AFDN* [16], *ELL* [17], *EPS15* [18], *MLL6* [19]) и длинной инвертированной либо мультиплексной якорной ПЦР в случае редких перестроек гена *KMT2A*. Локализацию точек разрыва в ДНК гена *KMT2A* и гена-партнера определяли методом секвенирования по Сэнгеру, а также методом высокопроизводительного секвенирования с использованием реагентов NEBNext Ultra II DNA Library PrepKit либо Archer FusionPlex MyeloidKit. Анализ результатов мульти-

плексной якорной ПЦР проводили путем выравнивания результатов секвенирования нового поколения (next generation sequencing) на референсный геном человека с последующим поиском химерных транскриптов алгоритмом Arriba [20]. Точную локализацию точек разрыва гена *KMT2A* и гена-партнера в химерных транскриптах определяли с помощью программы парного выравнивания Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 23. Кривые ОБ и БСВ были построены по методу Каплана–Майера. При расчете БСВ за события принимались клинико-гематологический рецидив любой локализации или МОБ-рецидив, прогрессия заболевания, первичная рефрактерность, летальный исход. Пациенты были цензурированы по дате последнего контакта. Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический

критерий log-rank. Кумулятивный риск развития рецидива (КРР) рассчитывали с помощью метода конкурирующих рисков. Все различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

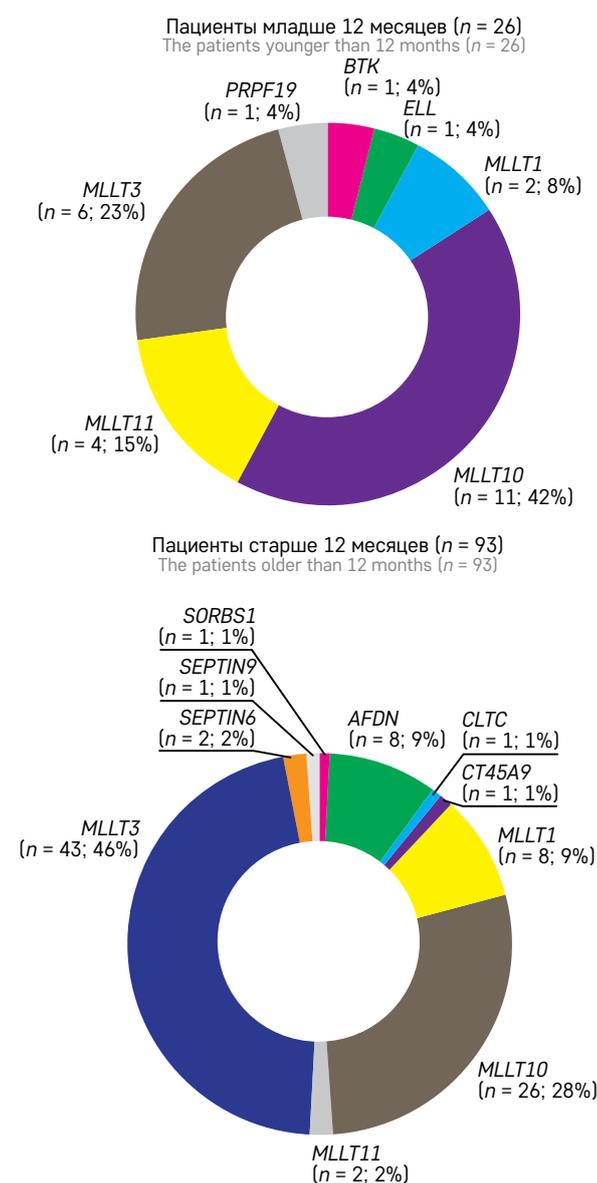
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярно-генетическая характеристика

Частота встречаемости различных генов-партнеров в зависимости от возраста проиллюстрирована на рисунке 2. У пациентов первого года жизни наиболее частыми генами-партнерами являлись *MLLT10* ($n = 11$; 42%) и *MLLT3* ($n = 6$; 23%); у детей старше 12 месяцев перестройки с участием гена *MLLT3* наблюдались практически в половине случаев ($n = 43$; 46%), перестройки с участием гена

Рисунок 2
Распределение пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по генам-партнерам в зависимости от возраста

Figure 2
The distribution of the patients with *KMT2A*-rearranged AML according to partner gene and age



MLLT10 являлись вторыми по частоте встречаемости ($n = 26$; 28%). В общей сложности частота встречаемости редких генов-партнеров у пациентов старше 12 месяцев составила 9,7% ($n = 9$), младше 12 месяцев – 27% ($n = 7$).

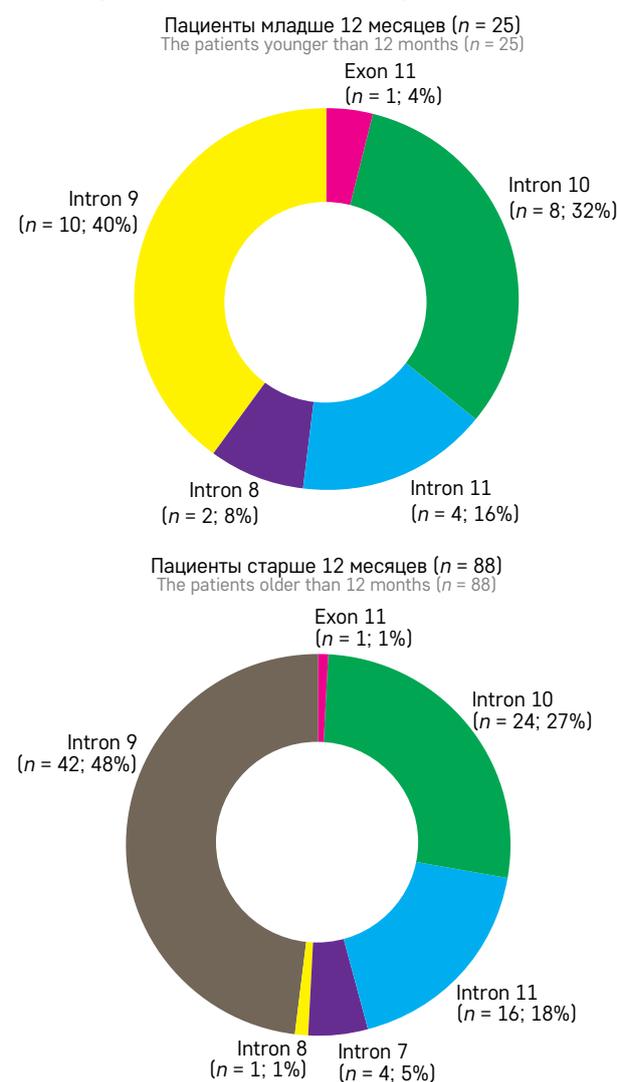
Локализация точки разрыва в ДНК гена *KMT2A* была определена у 113 пациентов (рисунк 3). Вне зависимости от возраста пациентов наиболее часто точка разрыва в ДНК гена *KMT2A* была локализована в интронах 9 и 10. У пациентов первого года жизни точка разрыва в интроне 11 была локализована в 16% случаев ($n = 4$), у детей старше 12 месяцев – в 18% ($n = 16$).

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва

В проанализированной когорте наиболее низкие уровни 2,5-летней ОВ и БСВ ($56,2 \pm 9,3\%$ и

Рисунок 3
Распределение пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по локализации точки разрыва в зависимости от возраста

Figure 3
The distribution of the patients with *KMT2A*-rearranged AML according to breakpoint location and age



35,7 ± 9% соответственно) наблюдались у пациентов с $t(10;11)/KMT2A::MLLT10$, а наиболее высокие (66,7 ± 15,7% и 55,6 ± 16,6% соответственно) – с $t(11;19)/KMT2A::MLLT1$, однако описанные различия не являлись статистически достоверными. Другие варианты перестроек гена $KMT2A$ также статистически достоверно не различались между собой по показателям ОВ и БСВ (рисунок 4). Дополнительный прицельный анализ показателей выживаемости продемонстрировал, что у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ показатели ОВ и БСВ достоверно не отличались при сравнении с другими вариантами перестроек гена с $KMT2A$ (рисунок 5).

КРР через 2 года от достижения ПР в группах пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими вариантами перестроек гена $KMT2A$ не различался и

составил 0,38 (95% ДИ 0,23–0,54) и 0,38 (95% ДИ 0,24–0,51) соответственно (рисунок 6).

Локализация точки разрыва в проанализированной когорте также не оказывала достоверного влияния на прогноз ОВ и БСВ (рисунок 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достигнутые успехи в терапии ОЛ у детей, лечение ОМЛ по сей день остается трудной задачей. Согласно литературным данным, ОВ у пациентов детского возраста с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ не превышает 65%, а БСВ, по разным данным, составляет около 35–60% [6–9]. Наиболее неблагоприятными вариантами частых перестроек гена $KMT2A$ являются $t(10;11)/KMT2A::MLLT10$ и $t(6;11)/$

Рисунок 4

Показатели 2,5-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ в зависимости от природы гена-партнера

Figure 4

The 2.5-year overall (OS; А) and event-free (EFS; Б) survival rates in the patients with $KMT2A$ -rearranged AML according to partner gene

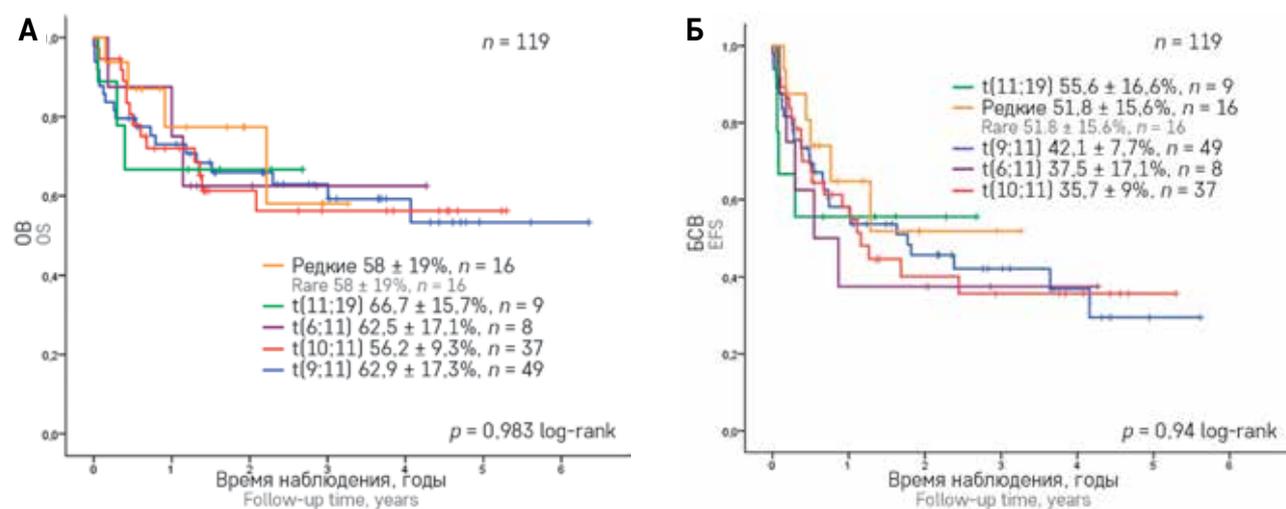


Рисунок 5

Показатели 2,5-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими перестройками гена $KMT2A$

Figure 5

The 2.5-year OS (А) and EFS (Б) rates in the patients with $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ and other $KMT2A$ rearrangements

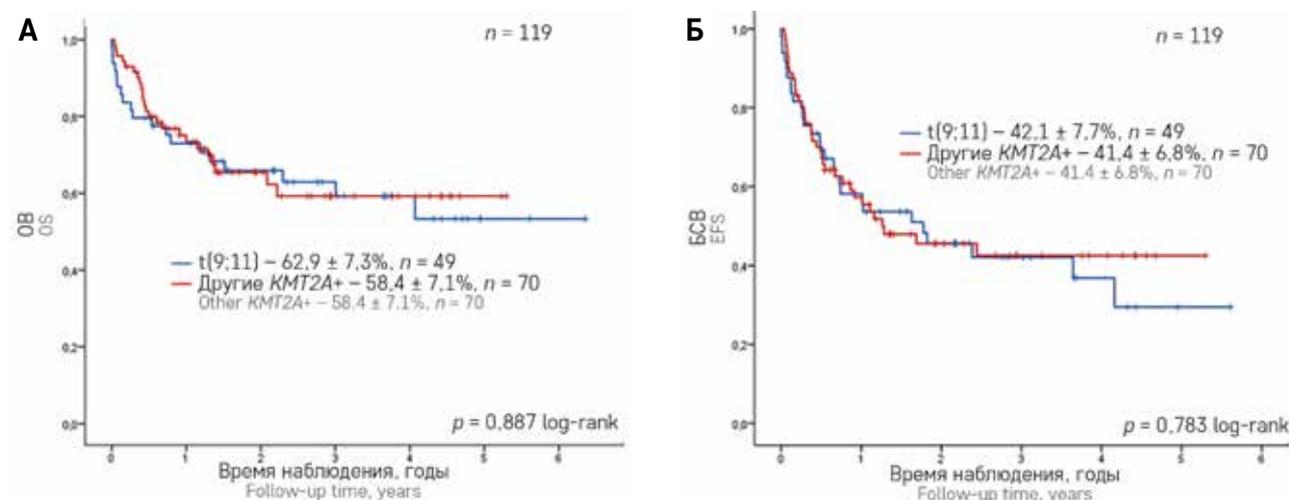
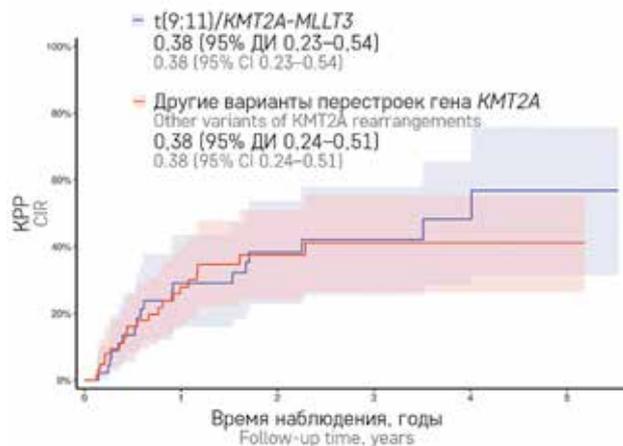


Рисунок 6

KPP у пациентов с $t(9;11)/KMT2A-MLL3$ ($n = 45$) и другими перестройками гена $KMT2A$ ($n = 65$) через 2 года после достижения ПР
ДИ – доверительный интервал

Figure 6

The cumulative incidence of relapse (CIR) in the patients with $t(9;11)/KMT2A-MLL3$ ($n = 45$) and other $KMT2A$ rearrangements ($n = 65$) after 2 years of CR
CI – confidence interval



$KMT2A::AFDN$ [2, 7], однако в литературе имеются данные о более благоприятном прогнозе некоторых перестроек гена $KMT2A$. Несмотря на описанное ранее благоприятное прогностическое значение $t(9;11)/KMT2A::MLL3$ [21, 22], в ряде последующих кооперативных исследований показатели выживаемости значимо не отличались у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLL3$ и другими вариантами перестроек гена $KMT2A$ [7, 11]. Данные литературы о прогностическом значении $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLL11$ не менее противоречивы. Наибольшее число пациентов с перестройками гена $KMT2A$ были включены в упомянутые ранее исследования В. Valgobind и соавт. ($n = 756$) и R. van Weelderen и соавт. ($n = 1256$). В первом исследовании $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLL11$ характеризовалась наиболее благоприятным прогнозом, однако в исследовании R. van Weelderen и соавт. показатели выживаемости у пациентов с $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLL11$ и $t(9;11)/KMT2A::MLL3$ значимо не различались. Важно отметить, что все вышеперечисленные исследования включали в себя сравнительно малое число пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ, в особенности с редкими вариантами перестроек данного гена. Необходимо также отметить, что кооперативные исследования объединяли в себе пациентов, получавших терапию по различным терапевтическим протоколам.

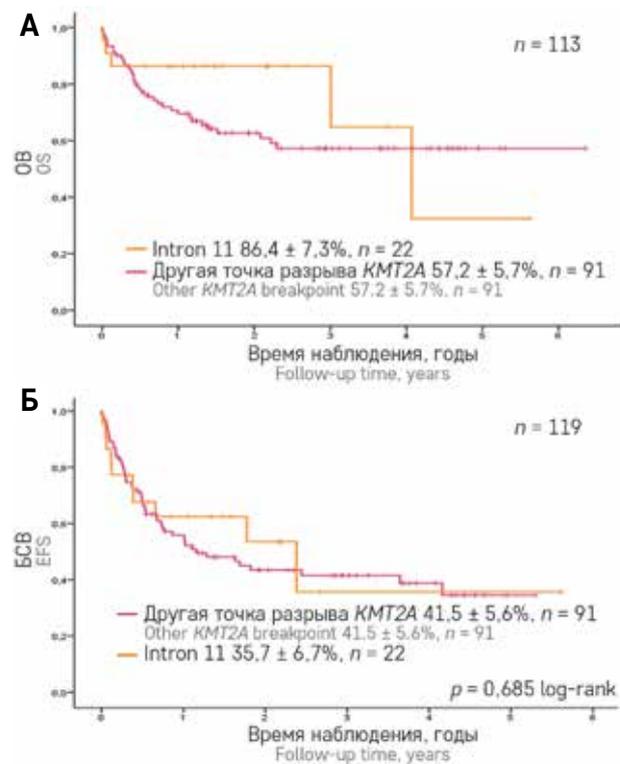
Помимо природы гена-партнера в ряде исследований было показано, что прогноз выживаемости у пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОЛ может зависеть от локализации точки разрыва в данном гене: известно, что у пациентов первого года жизни с $KMT2A$ -позитивным ОЛЛ локализация точки разрыва

Рисунок 7

Показатели 2,5-летней ОБ (А) и БСВ (Б) у пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ в зависимости от локализации точки разрыва

Figure 7

The 2.5-year OS (A) and EFS (B) rates in the patients with $KMT2A$ -rearranged AML according to breakpoint location



в интроне 11 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [12, 13]. В исследовании Г.А. Цаура и соавт., включавшем 22 пациента первого года жизни с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ, взаимосвязи между локализацией точки разрыва в гене $KMT2A$ и прогнозом не было выявлено. Тем не менее прогностическое значение локализации точки разрыва в гене $KMT2A$ у пациентов с ОМЛ старшего возраста остается неизвестным.

В нашем исследовании показатели 2,5-летней ОБ и БСВ у пациентов с различными вариантами перестроек гена $KMT2A$ достоверно не различались. При дополнительном сравнении показателей 2,5-летней ОБ и БСВ в группах пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLL3$ и другими вариантами перестроек гена $KMT2A$ достоверные различия также не были получены. Более того, обе группы пациентов характеризовались одинаковым KPP через 2 года от достижения ПР. По нашему мнению, данные результаты могут свидетельствовать о том, что $t(9;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLL3$, по всей видимости, нецелесообразно относить к группе промежуточного прогноза. Достоверная оценка прогностического значения $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLL11$ была затруднена в силу редкости данной перестройки и, соответственно, малого числа пациентов ($n = 6; 5\%$).

Локализация точки разрыва в интроне 11 в нашем исследовании также не оказывала значимого влияния на прогноз ОБ и БСВ в сравнении с другими локализациями. Тем не менее важно отметить, что локализация точки разрыва в интроне 11 гена *KMT2A* при ОМЛ встречается достаточно редко (общая частота в проанализированной когорте 17,7%) в сравнении с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ, что затрудняет статистическую оценку достоверности наблюдаемых различий в выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с *KMT2A*-позитивным ОМЛ представляют собой отдельную молекулярно-генетически гетерогенную группу. Наиболее частыми вариантами перестроек среди пациентов детского возраста являются $t(10;11)/KMT2A::MLL10$ и $t(9;11)/KMT2A::MLL3$, однако встречаются и редкие варианты, с единичными описаниями в литературе. На сегодняшний день нет единого мнения о влиянии характера перестройки гена *KMT2A* на прогноз ОБ и БСВ у пациентов детского возраста с ОМЛ. По нашим данным, достоверных различий в результатах терапии ОМЛ с различными вариантами перестроек гена *KMT2A* по протоколу ОМЛ-MRD-2018 не наблюдается, что может свидетельствовать о потенциальной целесо-

образности стратификации пациентов с перестройками гена *KMT2A* в группу пациентов высокого риска вне зависимости от природы гена-партнера и локализации точки разрыва.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам отдела биостатистики Центра им. Дмитрия Рогачева К.А. Воронину и А.В. Процветкиной.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-1726>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>

Vasileva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-5286>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Литература / References

- de Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49.
- Conneely S., Stevens A. Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2021; 23 (2): 1–13.
- Meyer C., Larghero P., Almeida Lopes B., Burmeister T., Gröger D., Sutton R., et al. The *KMT2A* recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 2023; 37 (5): 988–1005.
- Sorensen P.H., Chen C.S., Smith F.O., Arthur D.C., Domer P.H., Bernstein I.D., et al. Molecular rearrangements of the *MLL* gene are present in most cases of infant acute myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic or myelomonocytic phenotypes. *J Clin Invest* 1994; 93 (1): 429–37.
- Webb D.K., Harrison G., Stevens R.F., Gibson B.G., Hann I.M., Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98 (6): 1714–20.
- Harrison C.O., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K.H., et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2674–81.
- Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/*MLL*-rearranged acute myeloid leukemia: Results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114 (12): 2489–96.
- Coenen E.A., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 *de novo* pediatric 11q23/*MLL*-rearranged AML patients: results of an international study. *Blood* 2011; 117 (26): 7102–11.

9. Pollard J.A., Guest E., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Loken M.R., Brodersen L.E., et al. Gemtuzumab Ozogamicin improves event-free survival and reduces relapse in pediatric *KMT2A*-rearranged AML: results from the phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2021; 39 (28): 3149–60.
10. Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–77.
11. van Weelderden R.E., Harrison C.J., Klein K., Jiang Y., Abrahamsson J., Alonzo T., et al. Optimized cytogenetic risk-group stratification of *KMT2A*-rearranged pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2024; 8 (12): 3200–13.
12. Emerenciano M., Meyer C., Mansur M.B., Marschalek R., Pombo-de-Oliveira M.S. The distribution of *MLL* breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia. *Br J Haematol* 2013; 161 (2): 224–36.
13. Цаур Г.А., Мейер К., Ригер Т.О., Кустанович А.М., Флейшман Е.В., Ольшанская Ю.В. и др. Острые лейкозы у детей первого года жизни: прогностическое значение локализации точки разрыва в ДНК гена *MLL*. *Клиническая онкогематология* 2016; 9 (1): 22–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-22-29 [Tsaur G.A., Meyer C., Riger T.O., Kustanovich A.M., Fleischman E.V., Ol'shanskaya Yu.V., et al. Relation between Genomic DNA Breakpoints in *MLL* Gene and Treatment Outcome in Infants with Acute Leukemia. *Clinical Oncohematology* 2016; 9 (1): 22–9. (In Russ.).]
14. Jansen M.W., van der Velden V.H., van Dongen J.J. Efficient and easy detection of *MLL-AF4*, *MLL-AF9* and *MLL-ENL* fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and LightCycler. *Leukemia* 2005; 19 (11): 2016–8.
15. Zerkalenkova E., Lebedeva S., Kazakova A., Tsaur G., Starichkova Y., Timofeeva N., et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study. *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (2): 287–92.
16. Prasad R., Gu Y., Alder H., Nakamura T., Canaani O., Saito H., et al. Cloning of the *ALL-1* fusion partner, the *AF-6* gene, involved in acute myeloid leukemias with the t(6;11) chromosome translocation. *Cancer Res* 1993; 53 (23): 5624–8.
17. Mitani K., Kanda Y., Ogawa S., Tanaka T., Inazawa J., Yazaki Y., Hirai H. Cloning of several species of *MLL/MEN* chimeric cDNAs in myeloid leukemia with t(11;19)(q23;p13.1) translocation. *Blood* 1995; 85 (8): 2017–24.
18. Burmeister T., Meyer C., Gröger D., Hofmann J., Marschalek R. Evidence-based RT-PCR methods for the detection of the 8 most common *MLL* aberrations in acute leukemias. *Leuk Res* 2015; 39 (2): 242–7.
19. Suzukawa K., Shimizu S., Nemoto N., Takei N., Taki T., Nagasawa T. Identification of a chromosomal breakpoint and detection of a novel form of an *MLL-AF17* fusion transcript in acute monocytic leukemia with t(11;17)(q23;q21). *Int J Hematol* 2005; 82 (1): 38–41.
20. Uhrig S., Ellermann J., Walther T., Burkhardt P., Fröhlich M., Hutter B., et al. Accurate and efficient detection of gene fusions from RNA sequencing data. *Genome Res* 2021; 31 (3): 448–60.
21. Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X., Srivastava D.K., Razzouk B.I., Shurtleff S.A., et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20 (9): 2302–9.
22. 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.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.01.2025
Принята к печати 24.02.2025



EDN: RUUCTY

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

Прогностическое значение внутренних tandemных дупликаций в гене *FLT3* в различных цитогенетических и молекулярно-генетических подгруппах острого миелоидного лейкоза у детей

А.Б. Итов^{1,2}, Ю.В. Ольшанская¹, И.И. Калинина¹, Е.А. Зеркаленкова^{1,2}, М.В. Гаськова¹, А.Н. Казакова¹, О.И. Солдаткина¹, Д.А. Венёв¹, В.А. Банколе¹, Г.А. Цаур³⁻⁵, М.Э. Дубровина¹, Е.В. Михайлова¹, А.С. Азатян², К.А. Воронин¹, С.А. Плясунова¹, А.М. Попов¹, М.А. Масчан¹, А.В. Попа^{1,2}, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD) часто встречаются при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у взрослых (25–35%), реже у детей (15–17%) и при отсутствии терапии специфическими ингибиторами являются предикторами неблагоприятного прогноза. Однако это неблагоприятное влияние было продемонстрировано в основном при ОМЛ с нормальным кариотипом при отсутствии мутаций в гене *NPM1* или при сочетании мутаций в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с высокой аллельной нагрузкой (> 0,5). Наше исследование показывает высокую генетическую гетерогенность пациентов с *FLT3*-ITD и ее неблагоприятное прогностическое влияние во всех подгруппах ОМЛ. Наличие *FLT3*-ITD ухудшает исход заболевания в группе пациентов с нормальным кариотипом (2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 32%, общая выживаемость (ОВ) – 55%) независимо от соотношения мутированного и интактного аллелей и наличия мутаций в гене *NPM1*. В группе с маркерами благоприятного прогноза наличие *FLT3*-ITD по сравнению с таковыми без *FLT3*-ITD ассоциировано со сниженными показателями 2-летней БСВ – 45% (95% доверительный интервал 26–78) и ОВ – 43% (95% доверительный интервал 22–83), а также с резистентностью к *FLT3*-ингибиторам при проведении противорецидивной терапии. В группах с маркерами промежуточного и неблагоприятного риска наличие *FLT3*-ITD ассоциировано с высокой резистентностью к индукционной терапии (57,9% и 55% соответственно). Однако добавление ингибиторов *FLT3*-киназы к «терапии спасения» и высокий процент проведения в этих группах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой линии в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддерживающей терапии значительно улучшили показатели 2-летней ОВ (68% против 62%). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *FLT3*-ингибиторы

Итов А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 66–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

The prognostic value of *FLT3*-ITD in different cytogenetic and molecular genetic subgroups of pediatric acute myeloid leukemia

A.B. Itov^{1,2}, Yu.V. Olshanskaya¹, I.I. Kalinina¹, E.A. Zerkalenkova^{1,2}, M.V. Gaskova¹, A.N. Kazakova¹, O.I. Soldatkina¹, D.A. Venyov¹, V.A. Bankole¹, G.A. Tsaur³⁻⁵, M.E. Dubrovina¹, E.V. Mikhailova¹, A.S. Azatyan², K.A. Voronin¹, S.A. Plyasunova¹, A.M. Popov¹, M.A. Maschan¹, A.V. Popa^{1,2}, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹

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

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁴Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

⁵Ural State Medical University, Yekaterinburg

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2025

Accepted 24.02.2025

Internal tandem duplications in the *FLT3* gene (*FLT3*-ITD) are common in acute myeloid leukemia (AML) in adults (25–35%) and less common in children (15–17%) and, in the absence of therapy with specific inhibitors, are predictors of a poor prognosis. However, this unfavorable impact has been demonstrated mainly in AML with a normal karyotype in the absence of mutations in the *NPM1* gene, or in the presence of a combination of mutations in the *NPM1* gene and *FLT3*-ITD with a high allele ratio (> 0.5). Our study shows a high genetic heterogeneity in the patients with *FLT3*-ITD and its unfavorable prognostic impact in all the AML subgroups. The presence of *FLT3*-ITD worsens disease outcomes in the group of patients with a normal karyotype (the 2-year event-free survival (EFS) – 32%, overall survival (OS) – 55%), irrespective of the ratio of mutated to wild-type allele and the presence of mutations in the *NPM1* gene. In the group of patients with markers of a favorable prognosis, the presence of *FLT3*-ITD was associated with reduced rates of the 2-year EFS (45%; 95% CI 26–78%) and OS (43%; 95%CI 22–83%), as well as with the resistance to FLT3 inhibitors during relapse therapy. In the groups of patients with intermediate and unfavorable risk markers, the presence of *FLT3*-ITD was associated with a high resistance to induction therapy (57.9% and 55%, respectively). However, the addition of FLT3 kinase inhibitors to salvage therapy and a high rate of first-line hematopoietic stem cell transplantation in combination with FLT3 inhibitors as maintenance therapy in these groups significantly improved the 2-year OS rate (68% vs 62%, respectively). 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: acute myeloid leukemia, *FLT3*-ITD, hematopoietic stem cell transplantation, *FLT3*-inhibitors

Itov A.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 66–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром кооперирующих соматических мутаций, приводящих к неконтролируемой пролиферации, нарушению дифференцировки и процессов апоптоза клеток миелоидного ростка кроветворения [1, 2]. Внутренние тандемные дупликации в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD) – часто встречающееся генетическое событие при ОМЛ у взрослых (25–35%) [3], несколько реже у детей (15–17%) [4]. *FLT3*-ITD могут быть единственным выявляемым генетическим событием при ОМЛ с нормальным кариотипом (НК), сочетаться с другими мутациями, чаще в гене *NPM1* [5], а также быть дополнительным генетическим событием при различных транслокациях. *FLT3*-ITD принято считать поздним, чаще субклональным, патогенетическим событием, активирующим пролиферацию опухолевых клеток [6].

FLT3-ITD при ОМЛ как у детей, так и у взрослых является предиктором неблагоприятного прогноза (НП) [4, 7]. Прогностическое значение *FLT3*-ITD ранее в основном рассматривалось в контексте ОМЛ с НК, часто с учетом наличия/отсутствия мутаций в гене *NPM1*. Кроме того, при стратификации на группы риска учитывался показатель соотношения мутированного и интактного (wild-type, WT) аллелей, так как было показано, что у пациентов с высоким аллельным соотношением (allelic ratio, AR) (> 0,5) показатели выживаемости были значительно ниже (2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) ~20%) по сравнению с пациентами с более низким AR (2-летняя БСВ ~44%) [8, 9]. Однако по мере накопления данных о биологии ОМЛ с *FLT3*-ITD и с началом широкого применения ингибиторов FLT3-киназы подходы к стратификации на группы риска и терапии таких пациентов существенно изменились [10].

Помимо ОМЛ с НК *FLT3*-ITD часто выявляются при ОМЛ с хромосомными аберрациями, ассоциированными с НП, такими как (t(5;11)(q35;p15)/*NUP98::NSD1*, t(6;9)(p23;q34)/*DEK::NUP214*). Реже *FLT3*-ITD сочета-

ется с перестройками гена *KMT2A*, *CBF*-лейкозами и другими генетическими аномалиями [11]. Tarlock и соавт. [12] в своих недавних исследованиях провели сравнение показателей выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими аберрациями благоприятного прогноза (БП), промежуточного прогноза (ПП) и НП с и без *FLT3*-ITD и продемонстрировали, что *FLT3*-ITD оказывает неблагоприятное влияние на общую выживаемость (ОВ) и БСВ только в цитогенетически неблагоприятной подгруппе. В то же время отдельные исследования показали ухудшение показателей выживаемости при сочетании *FLT3*-ITD даже с благоприятными маркерами. Kayser и соавт. [13] продемонстрировали высокую частоту рецидивов у взрослых в группе *CBF*-лейкозов с усиленными пролиферативными свойствами, индуцированными *FLT3*-ITD. Sakaguchi и соавт. [14] показали, что ОМЛ с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с низким AR не был связан с благоприятным исходом, а проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой клинико-гематологической ремиссии (ПР1) пациентам с *FLT3*-ITD, независимо от показателя AR и мутации в *NPM1*, значительно улучшало исход.

В российском мультицентровом исследовании ОМЛ-MRD-2018 (2018–2024) при стратификации на группы риска наличие *FLT3*-ITD учитывалось только у пациентов с НК. Дополнительное стратифицирующее значение для них имели AR и мутационный статус гена *NPM1*. Пациентов с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR < 0,5 относили к группе промежуточного риска, а пациентов с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR > 0,5 и пациентов с *FLT3*-ITD без мутаций в гене *NPM1*, независимо от AR, – к группе высокого риска, для которой проведение аллогенной ТГСК в ПР1 являлось обязательным. В случае сочетания основной стратифицирующей цитогенетической перестройки с *FLT3*-ITD группа риска определялась в соответствии с основным цитогенетическим маркером. При сочетании *FLT3*-ITD с цитогенетическим маркером неопределенного

Correspondence:

Albert B. Itov,
MD in Clinical Laboratory Medicine
of the Laboratory of Cytogenetics and
Molecular Genetics 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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: albert.itov@dgo.ru

риска пациент всегда относился к группе высокого риска.

В последние несколько лет появление новых, более валидных данных о влиянии *FLT3*-ITD и результатов применения специфических ингибиторов привело к изменениям стратификации и терапии ОМЛ с *FLT3*-ITD у взрослых пациентов. У пациентов детского возраста с ОМЛ данные по клиническому значению *FLT3*-ITD по-прежнему недостаточны, в связи с чем мы проанализировали прогностическое значение *FLT3*-ITD у детей, получавших терапию в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018 в зависимости от цитогенетической подгруппы ОМЛ, AR, дополнительных генетических изменений, а также влияние применения ингибиторов *FLT3* на исход терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты и диагностические критерии

В исследование вошли 525 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, которые были включены в протокол ОМЛ-MRD-2018 в период с 04.2018 по 01.2024. Диагноз устанавливали на основании результатов морфологического, цитохимического, иммунологического исследований.

Детали протокола лечения описаны в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03846362. *FLT3*-ITD были обнаружены в 64 (12,2%) случаях. Пациенты с *FLT3*-ITD и без стратифицирующих транслокаций были включены в группу высокого риска, им проводилась аллогенная ТГСК в ПР1. Пациенты с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с низким AR (< 0,5) были включены в группу промежуточного риска и ТГСК у этой когорты проводилась только при выявлении минимальной остаточной болезни выше 0,1% методом проточной цитометрии после 1-го блока постремиссионной терапии высокими дозами цитарабина и митоксантроном (HAM). Пациенты с *FLT3*-ITD и наличием стратифицирующей цитогенетической перестройки (как правило, с образованием химерного гена) включались в группы риска в соответствии с цитогенетическим маркером.

Цитогенетические исследования

Пациентам проводилось кариотипирование клеток костного мозга по стандартным алгоритмам [15]. Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) проводили с использованием коммерческих ДНК-зондов. Результаты исследований описывали в соответ-

ствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры человека (2020) [16].

Молекулярно-генетические исследования

Выделение ДНК из образцов костного мозга проводили с помощью коммерческого набора innuPREP DNA/RNA Mini Kit (AnalytikJena, Германия) согласно протоколу производителя. Для определения *FLT3*-ITD выполнялось исследование анализа длины фрагментов. Фрагментный анализ включал этап полимеразной цепной реакции с использованием комплементарных к экзонам 14 и 15 гена *FLT3* праймеров (таблица 1). Один из праймеров имел флуоресцентную метку.

Капиллярный электрофорез проводился на автоматическом секвенаторе ABI 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием размерного стандарта GeneScan LIZ 500 (Thermo Fisher Scientific). Полученные данные анализировали с использованием программы GeneMapper (Thermo Fisher Scientific). AR *FLT3*-ITD определялось отношением площади пика мутантного продукта к площади пика продукта дикого типа.

Для изучения мутационного ландшафта проводили высокопроизводительное секвенирование с использованием кастомизированных панелей генов QIASeg HMNP (Qiagen, Germany). Панель QIASeg HMNP включала 105 генов (кодирующие участки и прилежащие интронные области сплайсинга) и покрывала всю кодирующую последовательность гена *FLT3*. Секвенирование методом парно-концевого чтения (2 × 150) осуществили на приборе MiSeq (Illumina, США). Средняя глубина прочтения составила 1000×.

Статистический анализ

Сравнение исследуемых групп проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни (для количественных данных) и точного критерия Фишера (для категориальных данных). Для определения значимости различий в медианах групп использовался тест Крускала-Уоллиса. Для оценки качественных величин считали частоту (%). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Майера [17]. Для статистического сравнения кривых выживаемости применяли непараметрический log-rank-критерий [18]. Об расчи-

Таблица 1
Последовательность праймеров для определения *FLT3*-ITD

<i>FLT3</i> -ITD	Последовательность праймеров Primer sequences
<i>FLT3</i> /14-15ex/F	TGGTGTTCCTCCTCCTTCATTGT
<i>FLT3</i> /14-15ex/R	HEX-GTTGCGTTTCATCACTTTTCCAA

ывали от даты постановки диагноза до смерти или даты последнего контакта. БСВ – от даты постановки диагноза до даты наступления первого события. За событие принимались рефрактерность к проводимой терапии, смерть в период индукционной терапии, смерть в ремиссии, рецидив. Первичной рефрактерностью считалось наличие более 5% бластов после проведения АМЕ, а датой события – дата постановки диагноза. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (v.23.0, IBM Inc.), GraphPad Prism 10 и R-statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-гематологические показатели пациентов с острым миелоидным лейкозом с *FLT3*-ITD

FLT3-ITD были выявлены в 64 (12,2%) из 525 случаев. Для пациентов с *FLT3*-ITD были характерны старший возраст (две трети были старше 10 лет), преобладание мальчиков (1,9:1), наличие инициального гиперлейкоцитоза, высокий процент бластных клеток в периферической крови и костном мозге и морфологический субвариант М4 по FAB-классификации. Подробные клинико-гематологические данные представлены в таблице 2 и рисунке 1.

Цитогенетические и молекулярно-генетические подгруппы пациентов с *FLT3*-ITD

FLT3-ITD были высоко ассоциированы с ОМЛ с НК (19 (22,1%) из 86), t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214 (4 (67%) из 6), трисомией 8 (7 (60%) из 12), t(5;11)(q35;p15.4)/NUP98::NSD1 (14 (70%) из 20), классическими мутациями в экзоне 11 гена *NPM1* (13 (39,4%) из 33). При *CBF*-ОМЛ и *KMT2A*-позитивных ОМЛ *FLT3*-ITD встречалась редко (рисунок 2).

С *FLT3*-ITD также были ассоциированы патогенные варианты в гене *WT1* (26,5% против 7,4% у *FLT3*-WT; $p < 0,0001$). Гетерозиготные мутации в этом гене локализовались в ДНК-связывающем домене (экзоны 7 и/или 9) и были представлены преимущественно инсерциями. Кроме того, у пациентов с *FLT3*-ITD обнаруживались патогенные варианты в генах сигнальных путей (*PTPN11* – 7,9%, *NRAS* – 4,6%) и генах, ответственных за метилирование ДНК (*DNMT3A* – 4,6%), транскрипцию генов (*RUNX1* – 4,6%).

Результаты терапии острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD

В целом для пациентов с *FLT3*-ITD по сравнению с пациентами с *FLT3*-WT была характерна рефрактерность к индукционной химиотерапии (42,2% против 11,8%; $p < 0,001$) при одинаковой индукционной летальности (14% и 7,6%; $p = 0,0912$). Соответственно, вероятность достижения ПР1 у пациентов с *FLT3*-ITD составила 43,8% против 80,1% у пациентов с *FLT3*-WT ($p < 0,00001$) (таблица 3). Показатели БСВ и ОБ у пациентов с *FLT3*-ITD (22% и 58% соответственно) были ниже, чем у пациентов с *FLT3*-WT (48% и 75% соответственно) (рисунок 3). При этом в группе пациентов с *FLT3*-ITD процент проведения аллогенной ТГСК был выше ввиду включения большинства пациентов в группу высокого риска, но треть ТГСК проводилась вне ремиссии (активное заболевание, АЗ) (таблица 3).

Результаты терапии пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT без цитогенетических aberrаций (нормальный кариотип)

У 109 пациентов по результатам цитогенетического анализа не было обнаружено aberrаций, у 26 (24%) из них выявлены *FLT3*-ITD. В группе

Таблица 2

Клинико-гематологические данные пациентов протокола ОМЛ-MRD-2018 с *FLT3*-ITD и без *FLT3*-ITD (*FLT3*-WT)

Table 2

The clinical and hematological data of the patients treated according to the AML-MRD-2018 protocol with *FLT3*-ITD and without *FLT3*-ITD (*FLT3*-WT)

Характеристика Characteristics	<i>FLT3</i> -WT	<i>FLT3</i> -ITD	<i>p</i>
Общее число пациентов Total number of patients	461	64	
Соотношение по полу: мальчики/девочки Sex ratio: boys/girls	243/218; 1:1	43/22; 1,9:1	0,0607
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	8,21 (0,02–18)	12,4 (0,26–1ц8)	< 0,0001
0–10 лет, <i>n</i> (%) 0–10 years, <i>n</i> (%)	283 (61,4)	25 (39)	0,0010
11–18 лет, <i>n</i> (%) 11–18 лет, <i>n</i> (%)	178 (38,6)	39 (61)	
Лейкоциты, медиана (диапазон), × 10 ⁹ /л WBCs, median (range), × 10 ⁹ /L	21,6 (0,6–889)	91,14 (1–561)	< 0,0001
Бласты в крови, медиана (диапазон), % Blasts in the blood, median (range), %	39 (0–89)	74,5 (0–96)	< 0,0001
Бласты в костном мозге, медиана (диапазон), % Blasts in the bone marrow, median (range), %	59,1 (0–98)	80 (9–99)	< 0,0001
Миеломоноцитарный лейкоз (М4), <i>n</i> (%) Myelomonocytic leukemia (M4), <i>n</i> (%)	70 (17)	19 (30)	0,0397

пациентов с НК и *FLT3*-ITD по сравнению с *FLT3*-WT наблюдались видимые различия в частоте индукционной летальности (15,4% и 3,6% соответственно; $p = 0,0543$), достижении клинико-гематологической ремиссии после индукционной терапии (57,7% и 77,1% соответственно; $p = 0,0769$) и «терапии спасения» (3,8% и 12% соответственно; $p = 0,0498$). Процент проведения аллогенной ТГСК в ПР1 в 2 группах не отличался (38,5% и 32,5% соответственно), но в группе с *FLT3*-ITD была тенденция к повышенному риску рецидива после трансплантации (11,6% и 2,4% соответственно; $p = 0,1102$). У

пациентов с НК с *FLT3*-ITD по сравнению с группой с *FLT3*-WT показатели БСВ (32% и 48% соответственно; $p = 0,048$) и ОВ (55% и 86% соответственно; $p = 0,007$) были более низкими (рисунк 4). Результаты терапии пациентов с мутациями в *NPM1* и *FLT3*-ITD с $AR < 0,5$ и с $AR > 0,5$ не различались между собой и с группой с мутациями в *NPM1* с *FLT3*-WT, однако ОВ и БСВ (23% и 38% соответственно) были ниже (таблица 4) у группы с мутациями в *NPM1* и *FLT3*-ITD с $AR < 0,5$ за счет смерти до точки оценки ремиссии ($n = 2$) и от рецидива ($n = 2$).

Рисунок 1

Результаты морфологического анализа пациентов с ОМЛ с *FLT3*-ITD (А) и *FLT3*-WT (Б) в соответствии с FAB-классификацией

Figure 1

The results of morphological analysis of the patients with *FLT3*-ITD (A) and *FLT3*-WT (Б) acute myeloid leukemia (AML) according to the FAB classification

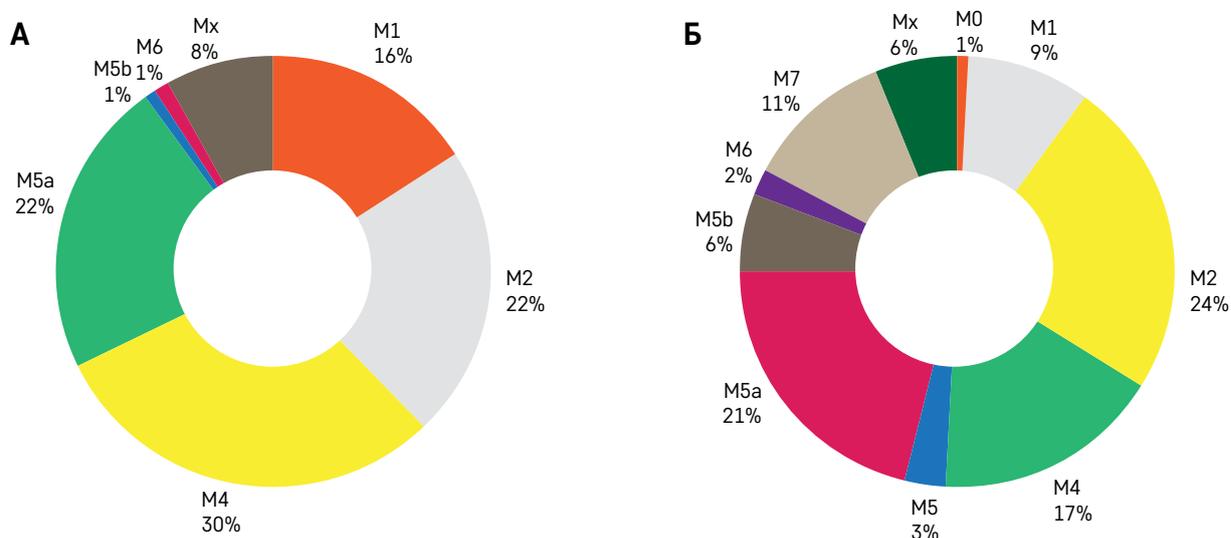


Рисунок 2

Цитогенетический и молекулярно-генетический профиль пациентов с ОМЛ с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

Генетические подгруппы, ассоциированные с *FLT3*-ITD, окрашены в зеленый цвет, генетические подгруппы, ассоциированные с *FLT3*-WT, – в синий цвет

Figure 2

The cytogenetic and molecular genetic profile of the patients with *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT AML

Genetic subgroups associated with *FLT3*-ITD are colored green, genetic subgroups associated with *FLT3*-WT are colored blue. NK – normal karyotype

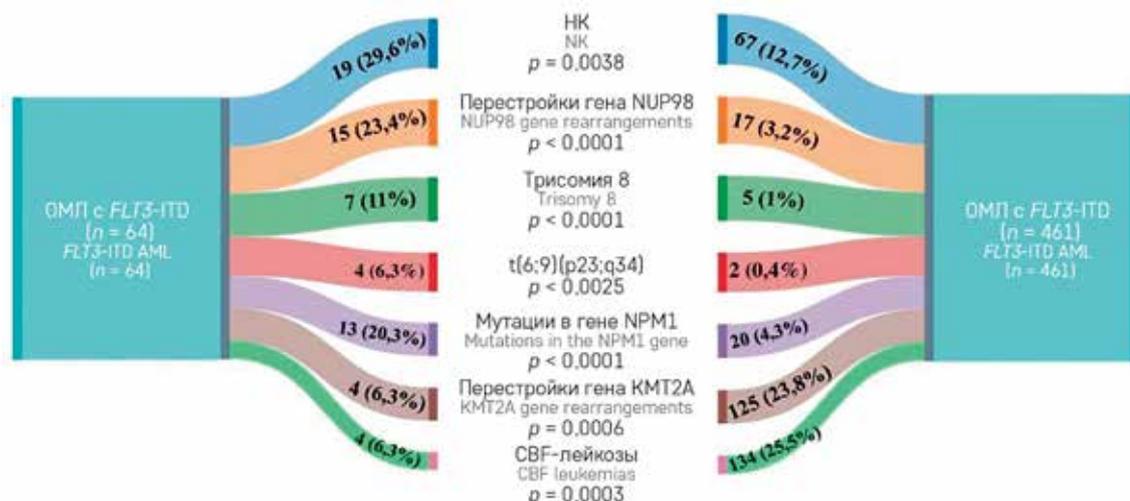


Таблица 3
Результаты терапии пациентов *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

Table 3
The results of therapy of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients

Параметр Parameter	<i>FLT3</i> -ITD (n = 64)	<i>FLT3</i> -WT (n = 461)	p
Стратификация в группу стандартного риска, n (%) Stratification into the standard-risk group, n (%)	2 (3,2)	55 (11,9)	0,0314
Стратификация в группу промежуточного риска, n (%) Stratification into the intermediate-risk group, n (%)	11 (17,2)	222 (48,2)	< 0,00001
Стратификация в группу высокого риска, n (%) Stratification into the high-risk group, n (%)	51 (79,7)	184 (39,9)	< 0,00001
ПР1 после индукции, n (%) The first clinical and hematologic remission (CR1) after induction therapy, n (%)	28 (43,8)	373 (80,1)	< 0,00001
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	9 (14)	35 (7,6)	0,0912
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	27 (42,2)	53 (11,5)	< 0,00001
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	13 (20,3)	25 (5,4)	0,8117
ТГСК по протоколу, n (%) Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) according to the protocol, n (%)	37 (57,8)	173 (37,5)	0,0026
ТГСК в АЗ, n (%) HSCT in active disease, n (%)	11 (17,2)	23 (4,9)	0,0243
ТГСК по причине рецидива, n (%) HSCT due to relapse, n (%)	6 (9,3)	79 (17,2)	0,0369

Рисунок 3

Сравнение показателей выживаемости пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года. ДИ – доверительный интервал

Figure 3

The comparison of survival rates of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients

A – event-free survival (EFS); Б – overall survival (OS). The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years. CI – confidence interval

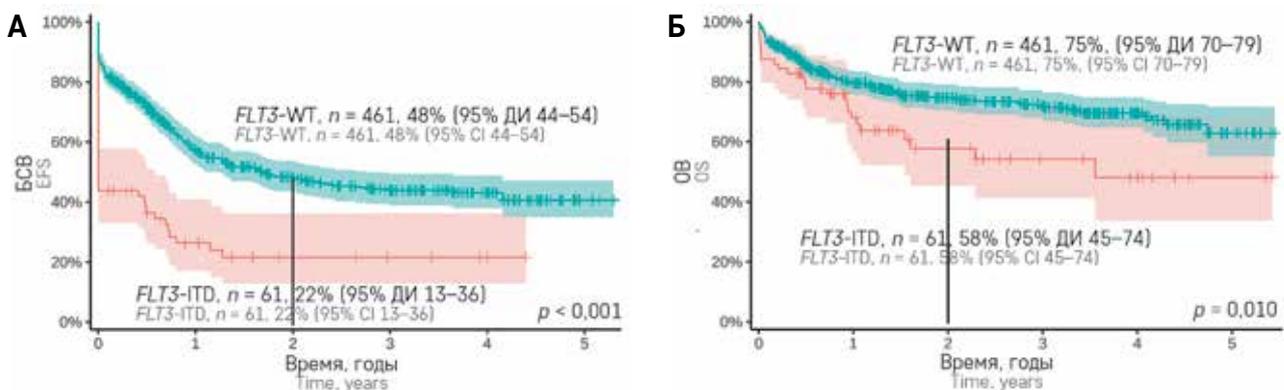


Рисунок 4

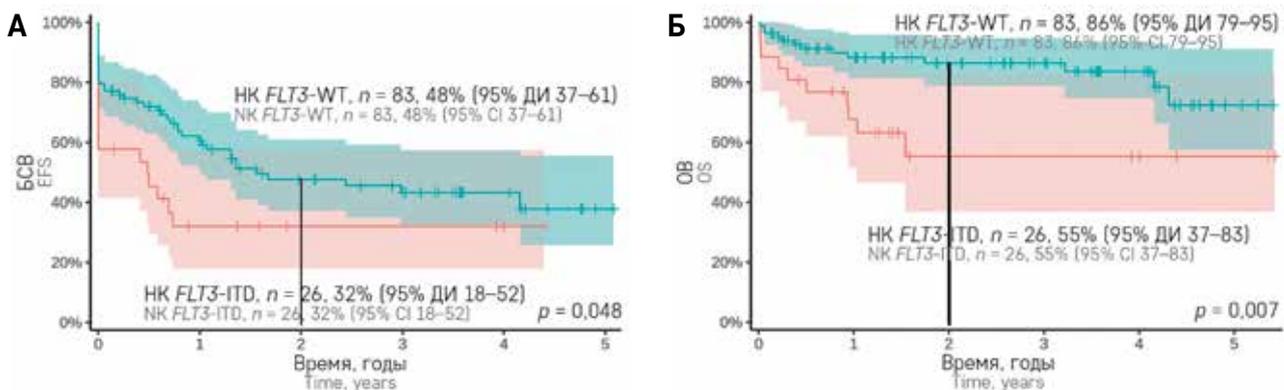
Сравнение показателей выживаемости пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT без цитогенетических aberrаций (НК)

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 4

The comparison of survival rates of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients without cytogenetic aberrations (NK)

A – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years



Результаты терапии пациентов с *FLT3-ITD* и *FLT3-WT* в различных цитогенетических группах острого миелоидного лейкоза

Пациенты с *FLT3-ITD* и *FLT3-WT* были разделены на 3 цитогенетические группы (таблица 5):

- пациенты с генетическими вариантами, традиционно определяющими относительно БП, были включены в группы *FLT3-ITD*^{БП} и *FLT3-WT*^{БП};
- пациенты с генетическими вариантами, определяющими НП, были включены в группы *FLT3-ITD*^{НП} и *FLT3-WT*^{НП};
- пациенты с генетическими вариантами, не классифицированные в первые два варианта, были включены в группы ПП: *FLT3-ITD*^{ПП} и *FLT3-WT*^{ПП}.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3-ITD*^{БП}

Для пациентов подгруппы *FLT3-ITD*^{БП} были характерны более высокий процент бластных клеток в периферической крови (медиана 82,0% по сравнению с 54,5% у подгруппы *FLT3-WT*^{БП};

$p < 0,0001$) и более низкие показатели достижения ПР1 после стандартной индукционной терапии (таблица 6). У пациентов подгруппы *FLT3-ITD*^{БП} показатели БСВ и ОВ (45% и 43% соответственно) были ниже, чем в группе *FLT3-WT*^{БП} (63% и 85% соответственно) за счет частой смерти в индукции и высокого процента рецидивов после ТГСК (рисунок 5). Очевидно, что различия обусловлены главным образом за счет группы с мутациями в гене *NPM1*.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3-ITD*^{НП}

Пациенты подгруппы *FLT3-ITD*^{НП} отличались более низкими показателями достижения ПР1 после индукционной терапии и высокой вероятностью первичной рефрактерности (таблица 7), что транслировалось в снижение показателя БСВ, который для *FLT3-ITD*^{НП} оказался существенно ниже, чем в подгруппе *FLT3-WT*^{НП} (12% и 37% соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 6). У пациентов с *FLT3-ITD* был выше

Таблица 4

Показатели выживаемости пациентов с НК с учетом статуса гена *NPM1* и AR *FLT3-ITD/FLT3-WT*

Table 4

The survival rates of the patients with a NK according to the *NPM1* gene status and *FLT3-ITD/FLT3-WT* allele ratio (AR)

Группы Groups	Число пациентов Number of patients	БСВ, % (95% ДИ) EFS, % (95% CI)	ОВ, % (95% ДИ) OS, % (95% CI)
Мутации в <i>NPM1</i> с <i>FLT3-WT</i> Mutations in the <i>NPM1</i> gene with <i>FLT3-WT</i>	17	60 (39–92)	88 (74–100)
НК с мутацией в <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> с AR < 0,5 NK with a mutation in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3-ITD</i> with AR < 0.5	8	23 (4,8–100)	38 (13–100)
НК с мутацией в <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> с AR > 0,5 NK with a mutation in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3-ITD</i> with AR > 0.5	5	60 (29–100)	53 (21–100)
НК без мутаций в <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> NK without mutations in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3-ITD</i>	66	45 (33–60)	86 (77–96)

Таблица 5

Характеристика ОМЛ с *FLT3-ITD* и *FLT3-WT* в зависимости от цитогенетического или молекулярного маркера

Table 5

The characterization of *FLT3-ITD* and *FLT3-WT* AML according to the cytogenetic or molecular marker

Группа риска Risk group	Цитогенетический и/или молекулярный вариант Cytogenetic and/or molecular variant	<i>FLT3-ITD</i> (n = 64), n (%)	<i>FLT3-WT</i> (n = 461), n (%)
БП FP	t(8:21)(q22;q22)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	2 (3,1)	81 (17, 6)
	inv16/t(16;16)(p13;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>	2 (3,1)	55 (12)
	Мутации в гене <i>NPM1</i> Mutations in the <i>NPM1</i> gene	13 (20,3)	19 (4,1)
	Биаллельные мутации в гене <i>CEBPA</i> Biallelic mutations in the <i>CEBPA</i> gene	1 (1,5)	26 (5,6)
ПП IP	Трисомия 8 Trisomy 8	8 (12,5)	4 (0,8)
	Мутации в гене <i>WT1</i> Mutations in the <i>WT1</i> gene	9 (14)	8 (1,7)
	Другое Other	2 (3,1)	112 (24,3)
НП PP	t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK::NUP214</i>	4 (6,25)	2 (0,4)
	Перестройки гена <i>NUP98</i> <i>NUP98</i> gene rearrangements	15 (23,4)	17 (3,7)
	Перестройки гена <i>KMT2A</i> , кроме t(1;11)(q21;q23) и t(9;11) с морфологией М5 <i>KMT2A</i> gene rearrangements, except for t(1;11)(q21;q23) and t(9;11) with M5 morphology	4 (6,25)	77 (16,7)
	Моносомия 7 Monosomy 7	2 (3,1)	6 (1,3)
	Другое Other	2 (3,1)	52 (11,3)

Note. FP – favorable prognosis; IP – intermediate prognosis; PP – poor prognosis.

процент проведения аллогенной ТГСК и примерно треть из них проводилась в АЗ.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3-ITD^{HP}*

Группа *FLT3-ITD^{HP}* отличалась низкими показателями достижения ПР1 после индукционной терапии и высоким числом первично-рефрактерных пациентов (таблица 8), в связи с чем БСВ оказалась существенно ниже, чем в подгруппе *FLT3-WT^{HP}* (12% и

40% соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 7). Процент проведения аллогенных ТГСК в сравниваемых группах не отличался, но пациенты группы *FLT3-ITD^{HP}* чаще трансплантировались вне ремиссии.

Влияние *FLT3*-ингибиторов на исход острого миелоидного лейкоза с *FLT3-ITD*

Ингибиторы *FLT3*-киназ назначались пациентам с молекулярными маркерами ПП и НП в связи с высокой вероятностью первичной рефрактерности.

Таблица 6

Результаты терапии и ТГСК в подгруппах *FLT3-ITD^{FP}* и *FLT3-WT^{FP}*

Table 6

The results of therapy and HSCT in the patients in the *FLT3-ITD^{FP}* and *FLT3-WT^{FP}* subgroups of AML

Параметр Parameter	<i>FLT3-ITD^{FP}</i> (n = 18), n (%) <i>FLT3-ITD^{FP}</i> (n = 18), n (%)	<i>FLT3-WT^{FP}</i> (n = 181), n (%) <i>FLT3-WT^{FP}</i> (n = 181), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	13 (72,2)	164 (90,6)	0,0337
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	4 (22,2)	10 (5,5)	0,0266
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	1 (5,5)	7 (3,8)	0,4739
ТГСК, n (%) HSCT, n (%)	6 (33,3)	56 (30,9)	0,4093
Рецидив после ТГСК, n (%) Relapse after HSCT, n (%)	3 (16,7)	7 (3,9)	0,0479

Рисунок 5

Сравнение показателей выживаемости в подгруппах *FLT3-ITD^{FP}* и *FLT3-WT^{FP}*

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 5

The comparison of the survival rates in the *FLT3-ITD^{FP}* and *FLT3-WT^{FP}* subgroups of AML

A – EFS; B – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years

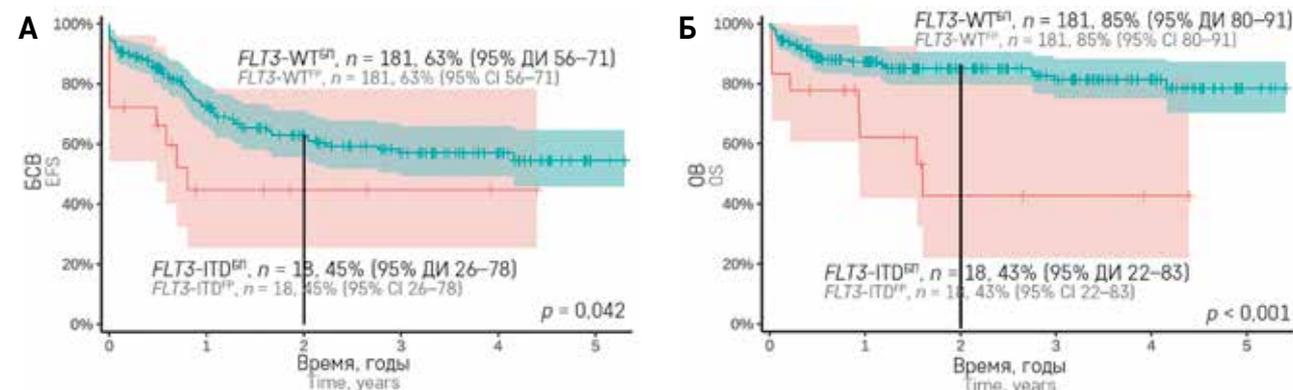


Таблица 7

Результаты терапии и ТГСК у пациентов в подгруппах *FLT3-ITD^{NP}* и *FLT3-WT^{NP}*

Table 7

The results of therapy and HSCT in the patients in the *FLT3-ITD^{NP}* and *FLT3-WT^{NP}* subgroups of AML

Параметр Parameter	<i>FLT3-ITD^{NP}</i> (n = 19), n (%) <i>FLT3-ITD^{NP}</i> (n = 19), n (%)	<i>FLT3-WT^{NP}</i> (n = 124), n (%) <i>FLT3-WT^{NP}</i> (n = 124), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	7 (36,8)	92 (74,2)	0,0023
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	1 (5,3)	10 (0,8)	1,0000
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	11 (57,9)	22 (17,7)	0,0005
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	4 (21)	9 (7,2)	1,0000
ТГСК по протоколу, n (%) HSCT according to the protocol, n (%)	13 (68,4)	39 (31,5)	0,0013
ТГСК по протоколу в АЗ, n (%) HSCT according to the protocol in active disease, n (%)	5 (26,3)	11 (8,9)	0,0542

Рисунок 6

Сравнение показателей выживаемости в подгруппах *FLT3-ITD^{np}* и *FLT3-WT^{np}*

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 6

The comparison of the survival rates in the *FLT3-ITD^{IP}* and *FLT3-WT^{IP}* subgroups of AML

А – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years

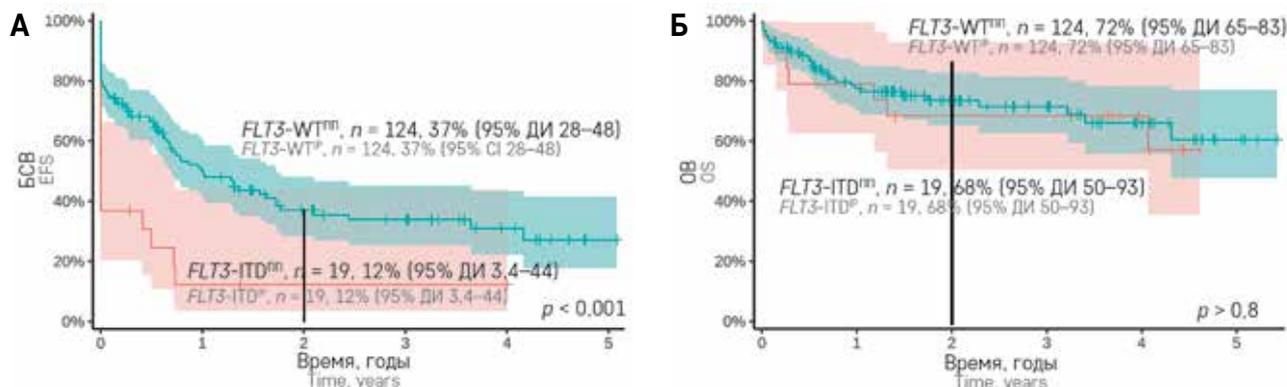


Таблица 8

Результаты терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов в подгруппах *FLT3-ITD^{np}* и *FLT3-WT^{np}*

Table 8

The results of therapy and hematopoietic stem cell transplantation in the patients in the *FLT3-ITD^{PP}* and *FLT3-WT^{PP}* subgroups of AML

Параметр Parameter	<i>FLT3-ITD^{np}</i> (n = 27), n (%) <i>FLT3-ITD^{pp}</i> (n = 27), n (%)	<i>FLT3-WT^{np}</i> (n = 154), n (%) <i>FLT3-WT^{pp}</i> (n = 154), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	8 (29,6)	116 (75,3)	< 0,00001
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	4 (14,8)	15 (9,7)	0,4929
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	15 (55,5)	24 (15,6)	< 0,00001
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	8 (29,6)	13 (8,5)	0,7486
Рецидив до ТГСК, n (%) Relapse prior to HSCT, n (%)	1 (3,7)	22 (14,2)	0,0723
ТГСК по протоколу, n (%) HSCT according to the protocol, n (%)	21 (77,7)	102 (66,2)	0,2714
ТГСК по протоколу в АЗ, n (%) HSCT according to the protocol in active disease, n (%)	6 (22,2)	9 (5,8)	0,022

Рисунок 7

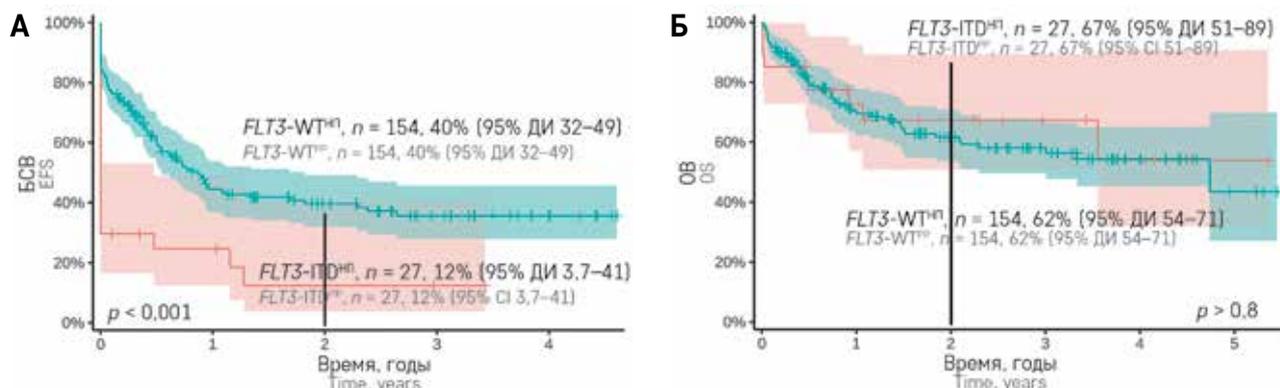
Сравнение показателей выживаемости в подгруппах *FLT3-ITD^{np}* и *FLT3-WT^{np}*

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 7

The comparison of the survival rates in the *FLT3-ITD^{PP}* and *FLT3-WT^{PP}* subgroups of AML

А – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years



Добавление поддерживающей таргетной терапии после аллогенной ТГСК пациентам, трансплантированным в ПР1 или АЗ, снижало риск развития рецидива (таблица 9). Пациенты из группы *FLT3*-ITD^{BP} получали *FLT3*-ингибиторы только в случае рецидива ($n = 4$), однако все погибли от прогрессии основного заболевания: один до аллогенной ТГСК, остальные от второго рецидива после аллогенной ТГСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

FLT3-ITD являются одними из наиболее частых событий при ОМЛ [3, 4]. Они встречаются в основном у пациентов с НК (около 40% у детей) [19] и почти в половине случаев сочетаются с инсерциями в гене *NPM1* [20]. Однако *FLT3*-ITD является ведущим сопутствующим молекулярно-генетическим событием и при ряде рекуррентных цитогенетических аномалий, таких как $t(5;11)(q35;p15)/NUP98::NSD1$ (~80%) [21], $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP21$ (70%) [22] и трисомия 8 (30%) [23]. С перестройками гена *KMT2A*, *CBF*-лейкозами и другими соматическими и структурными генетическими аномалиями *FLT3*-ITD сочетаются редко [11]. В нашем исследовании общая частота встречаемости *FLT3*-ITD при ОМЛ у детей составила 12,2%, что соответствует ранее опубликованным данным [4, 9], а их цитогенетический и молекулярный профиль оказался весьма гетерогенным. Треть пациентов с *FLT3*-ITD имели НК и половина из них были с мутациями в *NPM1*. Частота встречаемости *FLT3*-ITD среди пациентов с транслокацией *NUP98::NSD1* (70%) и *DEK::NUP214* (67%) соответствовала ранее опубликованным результатам, а вот в группе с трисомией 8 в качестве единственного цитогенетического маркера процент *FLT3*-ITD-положительных оказался выше, чем в других исследуемых группах и составил 60%.

FLT3-ITD является фактором НП [4]. Результаты многофакторного анализа Herlin и соавт. [19] показывают, что пациенты с НК с *FLT3*-ITD в отличие от пациентов с *FLT3*-WT имеют низкие показатели БСВ (40% и 53% соответственно; $p = 0,007$) и ОВ (56% и 73% соответственно; $p = 0,047$). Также показано, что дополнительное прогностическое значение для

этой группы имеют AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT и наличие мутаций в гене *NPM1*. Пациенты с патогенными вариантами в гене *NPM1* в сочетании с *FLT3*-ITD с AR < 0,5 имели лучшие показатели БСВ по сравнению с группой с *FLT3*-ITD с AR > 0,5 (85% и 69% соответственно; $p = 0,025$). При отсутствии мутаций в гене *NPM1* пациенты с *FLT3*-ITD имели плохой прогноз независимо от AR. Основываясь на этих данных и результатах более ранних исследований [9], во многих протоколах лечения ОМЛ, в том числе в протоколе ОМЛ-MRD-2018, при стратификации на группы риска пациентов с НК, стали учитывать наличие *FLT3*-ITD и AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT при сочетании с мутациями в *NPM1*. Анализируя результаты терапии наших пациентов с НК, мы видим, что *FLT3*-ITD ухудшает БСВ и ОВ. Среди них у небольшого числа пациентов наблюдалось сочетание *FLT3*-ITD и мутаций в *NPM1* и, несмотря на малую выборку, показатели ОВ этой группы ниже в сравнении с группой с *NPM1* без *FLT3*-ITD вне зависимости от AR *FLT3*-ITD. Интересно, что БСВ пациентов с мутацией в *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR > 0,5 выше, чем у пациентов с AR < 0,5. Это, вероятнее всего, связано со стратификацией последних в промежуточную группу риска, т. е. с проведением более «щадящей» противоопухолевой терапии. Ранее похожие результаты были получены Sakaguchi и соавт. [14], которые показали, что ОВ пациентов с *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR < 0,5 составляет всего 41,3%. Они выявили, что главным благоприятным фактором для пациентов с *FLT3*-ITD вне зависимости от статуса *NPM1* и AR, являлось проведение ТГСК в ПР1.

Ввиду широкой встречаемости *FLT3*-ITD не только при ОМЛ с НК, но и при ряде неслучайных цитогенетических aberrаций в последние годы появился повышенный интерес к изучению влияния *FLT3*-ITD в различных группах ОМЛ. Так, Tarlock и соавт. [12] сравнили показатели выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими маркерами БП, ПП и НП с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT и показали, что наличие *FLT3*-ITD оказывает неблагоприятное влияние на ОВ (39,7% и 49,1% соответственно; $p = 0,093$) и БСВ (22,2% и 28,7% соответственно;

Таблица 9
Влияние таргетных препаратов в период ТГСК на исход терапии

Table 9
The effect of targeted drugs during HSCT on the outcome of therapy

Группа пациентов Patient group	Исход Outcome	ТГСК с поддерживающей таргетной терапией, n (%) HSCT with maintenance targeted therapy, n (%)	ТГСК без поддерживающей таргетной терапии, n (%) HSCT without maintenance targeted therapy, n (%)	p
<i>FLT3</i> -ITD ^{NP} <i>FLT3</i> -ITD ^{BP}	Ремиссия Remission	8 (100)	2 (40)	0,0455
	Рецидив Relapse	0	3 (60)	
<i>FLT3</i> -ITD ^{NP} <i>FLT3</i> -ITD ^{BP}	Ремиссия Remission	8 (100)	7 (53,8)	0,0456
	Рецидив Relapse	0	6 (46,2)	

$p = 0,065$) только в цитогенетически неблагоприятной группе. Однако Kayser и соавт. [13] показали, что 4-летняя безрецидивная выживаемость *CBF*-лейкозов с *FLT3*-ITD за исключением пациентов с трисомией 22 составила всего 38%. В работе Liu и соавт. [23], которые изучали результаты терапии пациентов с трисомией 8, выявили, что неблагоприятными факторами для этой группы были отсутствие аллогенной ТГСК в ПР1 (относительный риск (ОР) 9,24; $p = 0,001$) и наличие субклональной *FLT3*-ITD (ОР 3,39; $p = 0,014$). Bhatnagar и соавт. [24] показали, что у пациентов с мутациями в *WT1* в сочетании с *FLT3*-ITD ниже показатели ОБ (медиана 0,7 года и 1,5 года соответственно; $p < 0,001$) и БСВ (медиана 0,2 года и 0,8 года соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с группой с мутациями в *WT1* и *FLT3*-WT. Наши результаты показывают, что прогностически неблагоприятное влияние *FLT3*-ITD оказывает во всех цитогенетических группах ОМЛ, причем при сочетании *FLT3*-ITD с благоприятными маркерами в отличие от других групп наблюдается высокая частота индукционных смертей, а отсюда и низкие показатели ОБ. Это позволяет предположить, что пациентам, имеющим маркеры БП, но несущие субклональные *FLT3*-ITD, требуется более интенсивная химиотерапия. У пациентов с маркерами ПП и НП выявлены очень низкие показатели БСВ, что связано в первую очередь с развитием первичной рефрактерности. Таким пациентам обычно назначают *FLT3*-ингибиторы, снижающие пролиферативную активность опухолевых клеток. Одними из первых, кто показал эффективность применения таргетных препаратов против *FLT3*, стали Stone и соавт. [25], которые продемонстрировали высокую частоту достижения ПР1 и высокие показатели ОБ в группе, которым к стандартной химиотерапии добавляли *FLT3*-ингибиторы по сравнению с группой лечившихся только химиотерапией (разница 4-летней ОБ 7,2%). В нашем исследовании первично-рефрактерные пациенты хорошо отвечали на «терапию спасения», в том числе благодаря активному добавлению к терапии ингибиторов *FLT3*-киназы. Однако, несмотря на улучшение ответа на терапию, существенное число больных на момент проведения аллогенной ТГСК находилось вне ремиссии. Это являлось показанием к использованию *FLT3*-ингибиторов в посттрансплантационный период в качестве поддерживающей терапии. Ранее эффективность такого терапевтического подхода была показана Maziarg и соавт. [26]. Согласно их наблюдениям, назначение таргетной терапии после аллогенной ТГСК значительно улучшило БСВ (ОР 2,51; $p = 0,01$) и ОБ (ОР 2,64; $p = 0,02$). И, действительно, среди наших пациентов с маркерами ПП и НП был высок процент проведения ТГСК в первой линии в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддер-

живающей терапии и это значительно снизило число рецидивов и улучшило исход заболевания, приблизив их показатели ОБ к показателям пациентов с *FLT3*-WT.

Среди пациентов с маркерами БП, для которых нехарактерно развитие первичной рефрактерности и не показана ТГСК в первой линии, таргетные препараты назначались только при рецидиве и в период ТГСК во второй ремиссии. Однако у этих пациентов наблюдался крайне плохой ответ на терапию *FLT3*-ингибиторами. Вероятно, это можно объяснить тем, что в рецидиве опухолевые клетки претерпевают существенную клональную эволюцию с появлением патогенных вариантов, способствующих устойчивости к ингибиторам *FLT3*. Варианты *RAS*/*MAPK*-пути и *FLT3*-TKD считаются наиболее частыми событиями, которые могут приводить к такой резистентности [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлена цитогенетическая и молекулярно-генетическая гетерогенность детей с ОМЛ с *FLT3*-ITD. *FLT3*-ITD чаще сочетаются с $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214$, трисомией 8, $t(5;11)(q35;p15.4)/NUP98::NSD1$, классическими мутациями в экзоне 11 гена *NPM1* и патогенными вариантами в *WT1*. *FLT3*-ITD ухудшают прогноз заболевания во всех цитогенетических группах ОМЛ у детей. В группе с НК *FLT3*-ITD являлись предиктором НП вне зависимости от *AR FLT3*-ITD/*FLT3*-WT и статуса гена *NPM1*. Добавление ингибиторов с *FLT3*-ITD к стандартной химиотерапии и NUCR в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддерживающей терапии снижает частоту неблагоприятных событий и улучшает показатели выживаемости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Itov A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>
 Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
 Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
 Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
 Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
 Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
 Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>
 Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
 Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
 Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
 Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>
 Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>
 Azatyan A.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1239-4068>
 Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
 Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
 Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
 Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
 Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Ley T.J., Miller C., Ding L., Raphael B.J., Mungall A.J., Robertson A., et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368 (22): 2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689. Erratum in: *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 98.
- Hou H.A., Tien H.F. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci* 2020; 27 (1): 81. DOI: 10.1186/s12929-020-00674-7
- Stirewalt D.L., Kopecky K.J., Meshinchi S., Appelbaum F.R., Slovak M.L., Willman C.L., et al. *FLT3*, *RAS*, and *TP53* mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97 (11): 3589–95. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3589. Erratum in: *Blood* 2001; 98 (4): 924.
- Czogala M., Czogala W., Pawińska-Wąsikowska K., Książek T., Bukowska-Strakova K., Sikorska-Fic B., et al. Characteristics and Outcome of *FLT3*-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18): 4557. DOI: 10.3390/cancers15184557
- Sharma N., Liesveld J.L. *NPM1* Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4): 1177. DOI: 10.3390/cancers15041177
- Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., Vyas P., Weissman I.L., Quake S.R., Majeti R. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2012; 4 (149): 149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315
- Meshinchi S., Appelbaum F.R. Structural and functional alterations of *FLT3* in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4263–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1123
- Zwaan C.M., Meshinchi S., Radich J.P., Veerman A.J., Huismans D.R., Munske L., et al. *FLT3* internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102 (7): 2387–94. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3627
- Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of *FLT3* mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108 (12): 3654–61. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009233
- Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
- Fröhling S., Schlenk R.F., Breit-ruck J., Benner A., Kreitmeier S., Tobis K., et al; AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating *FLT3* mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002; 100 (13): 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440
- Tarlock K., Gerbing R.B., Ries R.E., Smith J.L., Leonti A., Huang B.J., et al. Prognostic impact of cooccurring mutations in *FLT3*-ITD pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2024; 8 (9): 2094–103. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011980
- Kayser S., Kramer M., Martínez-Cuadrón D., Grenet J., Metzler K.H., Sustkova Z., et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and *FLT3*-ITD: results from an international collaborative study. *Haematologica* 2022; 107 (4): 836–43. DOI: 10.3324/haematol.2021.278645
- Sakaguchi M., Yamaguchi H., Najima Y., Usuki K., Ueki T., Oh I., et al. Prognostic impact of low allelic ratio *FLT3*-ITD and *NPM1* mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018; 2 (20): 2744–54. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020305
- Den Nijs J.I., Gonggrijp H.S., Augustinus E., Leeksa C.H. Hot bands: A simple G-banding method for leukemic metaphases. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15: 373–4.
- ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). ISCN 2020, 2020.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–70.
- Herlin M.K., Yones S.A., Kjeldsen E., Holmfeldt L., Hasle H. What Is Abnormal in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia in Children? Analysis of the Mutational Landscape and Prognosis of the TARGET-AML Cohort. *Genes (Basel)* 2021; 12 (6): 792. DOI: 10.3390/genes12060792
- Sharma N., Liesveld J.L. *NPM1* Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4): 1177. DOI: 10.3390/cancers15041177
- Matsukawa T., Yin M., Nigam N., et al. NUP98::Nsd1 and *FLT3*-ITD collaborate to generate acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2023; 37: 1545–8. DOI: 10.1038/s41375-023-01913-0
- Potluri S., Kellaway S.G., Coleman D.J.L., Keane P., Imperato M.R., Assi S.A., et al. Gene regulation in t(6;9) *DEK::NUP214* Acute Myeloid Leukemia resembles that of *FLT3*-ITD/*NPM1* Acute Myeloid Leukemia but with an altered *HOX/MEIS* axis. *Leukemia* 2024; 38 (2): 403–7. DOI: 10.1038/s41375-023-02118-1
- Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L., Hua H., et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality. *Hematology* 2022; 27 (1): 565–74. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799
- Bhatnagar B., Kohlschmidt J., Orwick S.J., Buelow D.R., Fobare S., Oakes C.C., et al. Framework of clonal mutations concurrent with *WT1* mutations in adults with acute myeloid leukemia: Alliance for Clinical Trials in Oncology study. *Blood Adv* 2023; 7 (16): 4671–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010482
- Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
- Maziarz R.T.T., Patnaik M.M., Scott B.L., Mohan R.S., Deol A., Rowley S.D., et al. Radius: A phase 2 randomized trial investigating standard of care ± midostaurin after allogeneic stem cell transplant in *FLT3*-ITD-Mutated AML. *Blood* 2018; 132 (S1): 662. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113582.29954750
- Alotaibi A.S., Yilmaz M., Kanagal-Shamanna R., Loghavi S., Kadia T.M., DiNardo C.D., et al. Patterns of Resistance Differ in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Type I versus Type II *FLT3* inhibitors. *Blood Cancer Discov* 2021; 2 (2): 125–34. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0143

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.02.2025
Принята к печати 27.02.2025



EDN: SJNLCD

Контактная информация:

Алейникова Ольга Витальевна,
член-корр. НАН РБ, д-р мед. наук,
профессор, главный научный консультант
Управления по планированию
и стратегическому развитию службы
детской онкологии и гематологии ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: olga.aleinikova@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей в Российской Федерации и Республике Беларусь по протоколам ОПЛ 2003/2008

О.В. Алейникова^{1,2}, М.Н. Садовская¹, Д.Д. Байдильдина¹, А.М. Попов¹, Е.А. Зеркаленкова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Рудкова², М.Э. Дубровина¹, К.А. Воронин¹, Е.В. Самочатова¹, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹

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

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, Минск

В работе представлены результаты терапии 339 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), получивших лечение в 57 регионах Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ) по протоколам ОПЛ 2003/2008 с 2008 г. по 1 января 2024 г. На основании протокола ОМЛ-MRD-2018 выполнена оценка доли ОПЛ в структуре острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей в РФ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Установлено, что доля ОПЛ в структуре ОМЛ составила 26%, причем встречаемость ОПЛ в различных регионах РФ неоднородна. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой заболеваемости ОПЛ у детей в РФ, чем в Европе и США, однако это требует дальнейшего подтверждения в эпидемиологических исследованиях. Показатели 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008, составили 82% (95% доверительный интервал (ДИ) 78–86) и 73% (95% ДИ 67–78) соответственно. В группе низкого риска (ГНР) 5-летняя ОВ и БСВ были статистически значимо выше, чем в группе высокого риска (ГВР), и составили: ОВ – 93% (95% ДИ 89–97) и 63% (95% ДИ 55–72) ($p < 0,001$) соответственно, БСВ – 85% (95% ДИ 79–91) и 52% (95% ДИ 44–63) ($p < 0,001$) соответственно. Риск рецидива был выше в ГВР: 15% (95% ДИ 9,1–25) против 8,7% (95% ДИ 4,9–15) в ГНР ($p < 0,045$). Различия в показателях выживаемости в ГНР и ГВР были обусловлены высокой смертностью в индукции ремиссии в ГВР по сравнению с ГНР – 30,1% и 2,9% соответственно, причем причиной 83,7% смертей было кровоизлияние в мозг. Снижение показателей ранней смерти является ключевым для улучшения результатов лечения ОПЛ у детей в РФ и РБ.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, дети, индукционная летальность, протоколы ОПЛ 2003/2008

Алейникова О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 78–87. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.02.2025
Accepted 27.02.2025

Outcomes of treatment of childhood acute promyelocytic leukemia according to the APL 2003/2008 protocols in Russia and Belarus

O.V. Aleinikova^{1,2}, M.N. Sadovskaya¹, D.D. Baydildina¹, A.M. Popov¹, E.A. Zerkalnikova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, E.A. Rudkova², M.E. Dubrovina¹, K.A. Voronin¹, E.V. Samochatova¹, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹

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

²The Republican Medical Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk

This study presents the results of treatment of 339 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) from 57 regions of the Russian Federation (RF) and the Republic of Belarus (RB) according to the 2003/2008 APL treatment protocols, from 2008 to 1 January 2024. Based on the data from the AML-MRD-2018 protocol, the proportion of APL among childhood acute myeloid leukemia (AML) cases in the RF was investigated. 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. It was established that the APL cases comprised 26% of AML cases, and APL incidence rate varied across the regions of the RF. Our findings suggest that the incidence of APL in Russian children is higher than in children from Europe and the USA, but further epidemiological research is needed to confirm this. The 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival rates in the patients treated according to the 2003/2008 APL protocols were 82% (95% confidence interval (CI) 78–86) and 73% (95% CI 67–78), respectively. In the low-risk group (LRG) the five-year OS and EFS rates were statistically significantly higher than in the high-risk group (HRG), with 5-year OS reaching 93% (95% CI 89–97) in the LRG and 63% (95% CI 55–72) ($p < 0.001$) in the HRG, and EFS – 85% (95% CI 79–91) and 52% (95% CI 44–63) ($p < 0.001$), respectively. The risk of relapse was higher in the HRG: 15% (95% CI 9.1–25) in the HRG vs 8.7% (95% CI 4.9–15) in the LRG ($p < 0.045$). The difference in the survival rates in the LRG and HRG was attributable to a higher mortality rate during remission induction in the HRG as compared to the LRG: 30.1% and 2.9%, respectively. Notably, 83.7% of deaths were caused by brain haemorrhage. Decreasing early death rate is key to improving APL treatment results in children in the RF and RB.

Key words: acute promyelocytic leukemia, children, induction death, APL 2003/2008 protocols

Aleinikova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 78–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

Correspondence:
Olga V. Aleinikova,
Corresponding Member of the National
Academy of Sciences of the Republic
of Belarus, Dr. Med. Sci., Professor, Leading
Scientific Consultant at the Division
of Planning and Strategic Development
of Pediatric Oncology and Hematology
Services 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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: olga.aleinikova@dgoi.ru

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является субтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и составляет 5–10% всех ОМЛ у детей в США, Центральной и Северной Европе. Заболеваемость ОПЛ у детей отличается в различных географических районах и составляет от 20% в Южной Европе, Китае и Латинской Америке до 2,4% в Швейцарии [1–3]. Самая высокая заболеваемость (до 50%) зарегистрирована в Никарагуа и Аргентине [3–5]. Заболеваемость ОПЛ в подобных исследованиях традиционно оценивалась на основе ее относительной частоты среди других подтипов ОМЛ в крупных клинических исследованиях, поскольку популяционные регистры до недавнего времени не отличали ОПЛ от других подтипов ОМЛ, и в результате истинный уровень заболеваемости ОПЛ у детей почти неизвестен [3, 6].

ОПЛ (вариант М3 по франко-американо-британской (French–American–British, FAB) классификации) является единственной на сегодня опухолью человека, при которой у всех пациентов возможно достичь дифференцировки злокачественных клеток в морфологически и функционально нормальные зрелые терминальные клетки (гранулоциты) с помощью малотоксичных природных или синтетических соединений (полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА) и производные мышьяка), и единственной лейкемией, при которой излечение у большинства пациентов может быть достигнуто без применения миелотоксической химиотерапии (ХТ) и, соответственно, без рисков, связанных с подавлением нормального гемопоэза. Это делает ОПЛ в известной мере уникальным субвариантом ОМЛ.

Для ОПЛ характерна специфическая коагулопатия, развивающаяся вследствие гиперэкспрессии прокоагулянтных и фибринолитических факторов на поверхности лейкоэмических клеток и запуска специфического диссеминированного внутрисосудистого свертывания со сдвигом в сторону фибринолиза/фибриногенолиза [7].

ОПЛ характеризуется яркой морфологией бластных клеток, отличающей этот субвариант от других субвариантов ОМЛ преобладанием крупных бластных клеток с яркой азурофильной зернистостью и наличием палочек Ауэра, в том числе расположенных пучками, «связками». Кроме того, характерна ярко положительная реакция на миелопероксидазу в бластных клетках. Кроме классического гипергранулярного нередко (до 30% в педиатрической популяции) диагностируется гипогранулярный субвариант, когда при окраске по Романовскому–Гимзе гранулярность цитоплазмы скудная или не обнаруживается вовсе. При этом реакция на миелопероксидазу при гипогранулярном варианте идентична таковой при классической морфологии ОПЛ [8].

В основе этиопатогенеза ОПЛ лежит реципрокная транслокация (15;17)(q24;q21), в результате которой происходит слияние гена *PML* на хромосоме 15 и гена *RARA* на хромосоме 17 с формированием онкопротеина *PML-RARA*, который гетеродимеризуется с нормальными внутриклеточными рецепторами ретиноидов и блокирует зависимую от *RARA* терминальную дифференцировку на стадии промиелоцитов [9].

Опухолевые клетки ОПЛ имеют характерные особенности фенотипа, такие как негативность по HLA-DR, CD34 и тотальная позитивность по CD117, CD33, MPO, однако они не являются строго специфичными и не могут использоваться для предсказания наличия перестройки гена *RARA* и постановки диагноза ОПЛ [10].

Успех в лечении ОПЛ стал наиболее значимым событием развития терапии ОМЛ как у детей, так и у взрослых [11]. Добавление АТРА к стандартному лечению антрациклинами и цитарабином (АРА-С) произвело революцию (более чем двукратное увеличение вероятности выздоровления) в результатах терапии ОПЛ за последние десятилетия, являясь до сих пор непревзойденной моделью прецизионной медицины [8]. В связи с редкостью ОПЛ в детской популяции подходы к лечению в основном базировались на взрослых протоколах. Лишь в 2008 г. в Европе началось проспективное мультицентровое международное исследование ICC-APL-01, целью которого стало снижение кумулятивной дозы антрациклинов и применение риск-адаптированной консолидации без потери эффективности терапии [12]. Первичные пациенты с ОПЛ ($n = 258$) в возрасте от 1 до 21 года получили комбинированную терапию, состоящую из пролонгированного приема АТРА в дозе 25 мг/м² во всех периодах протокола и 3–4 курсов ХТ в зависимости от группы риска. Эта стратегия позволила добиться 94,6% 5-летней общей выживаемости (ОВ) и 79,9% 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) у всей группы пациентов.

Протокол ОПЛ 2008 для детей и подростков с впервые диагностированным ОПЛ явился третьей версией предложенного в предыдущих версиях (ОПЛ 93–98 и ОПЛ 2003) лечения данного заболевания у детей в Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ). При сохранении основных элементов предшествующих протоколов, а именно числа и состава курсов ХТ, принципиальными изменениями были добавление АТРА в поддерживающей терапии с 1998 г., снижение суммарной дозы даунорубицина до 405 мг/м² по сравнению 495 мг/м² в версиях 1993 и 1998 гг., а также редукция суточной дозы АТРА с 45 мг/м² до 25 мг/м² в протоколе ОПЛ 2003. В протоколе ОПЛ 2003 была внедрена оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью моле-

кулярного мониторинга транскрипта *PML::RARA* в костном мозге в интенсивной фазе и в ходе поддерживающей терапии с последующим анализом значения этих показателей для эффективности терапии. Анализ результатов протоколов ОПЛ 93–98 и ОПЛ 2003 показал высокую эффективность предложенной концепции лечения, основанного на сочетании ХТ и АТРА, позволив достигнуть ОВ и БСВ на протоколе ОПЛ 2003 $93 \pm 3\%$ и $79 \pm 6\%$ соответственно [13].

Дизайн протокола ОПЛ 2008 полностью соответствовал таковому протокола ОПЛ 2003. Изменения касались стратификации на группы риска, а именно:

- выделена группа очень высокого риска на основании наличия МОБ-позитивности перед поддерживающей терапией;

- включены препараты триоксида мышьяка (АТО) в программу терапии рецидивов ОПЛ;

- определены показания и тактика проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Протокол ОПЛ 2008 был принят протокольным комитетом 15.11.2008 и одобрен независимым этическим комитетом. Вначале в исследование были включены 22 региона РФ и РБ, в последующем к протоколу присоединились большинство центров РФ. С января 2018 г. проводится проспективная регистрация пациентов с ОПЛ в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018, что позволило выполнить оценку доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в регионах РФ, участвующих в исследовании. Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение терапии и согласие на обработку персональных данных.

Анализ результатов исследования проводится на 01.01.2024.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 421 пациент с первично диагностированным ОПЛ в возрасте 9 месяцев – 18 лет (медиана – 10 лет 8 месяцев) с 09.01.2008 по 31.12.2023 из 57 регионов РФ и РБ (рисунк 1). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Диагноз ОПЛ устанавливался на основании данных цитоморфологии (М3 или М3v по FAB-классификации) и при наличии перестроек гена *RARA* в составе $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA$ или $t(5;17)(q35;q21)/NPM1::RARA$, подтвержденных методами стандартного кариотипирования, флуоресцентной гибридизации *in situ* или полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией на наличие химер-

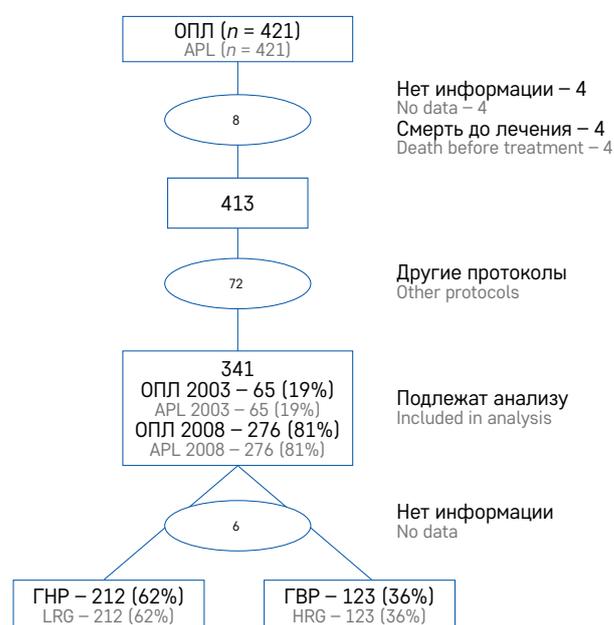
ного транскрипта *PML::RARA* или *NPM1::RARA* [14]. Пациенты с инициальным лейкоцитозом разделялись на группы низкого (ГНР) и высокого (ГВР) риска в соответствии с уровнем лейкоцитов менее или более $10 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В протоколе ОПЛ 2008 была выделена дополнительная группа очень высокого риска, в которую попадали пациенты с МОБ-позитивностью перед началом поддерживающей терапии независимо от группы инициального риска.

Среди зарегистрированных пациентов ($n = 421$) 4 умерли до начала терапии, о 4 нет информации, 72 не были оценены, так как получили лечение по другим протоколам (57 – ВФМ, 15 – другие). Из пациентов, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008 ($n = 341$), 6 не были включены в анализ по группам риска вследствие неполной информации, однако они были включены в анализ результатов лечения в общей группе; 2 пациента из ГНР еще не закончили индукцию ремиссии на момент анализа. Таким образом, окончательный анализ включал 339 пациентов, лечившихся по протоколам ОПЛ 2003/2008, из которых 212 (63%) относились к ГНР, 123 (37%) – к ГВР (таблица 1) и у 6 группа риска была неизвестна (рисунк 1).

Поскольку терапевтический дизайн и дозовая нагрузка протоколов ОПЛ 2003/2008 были полностью идентичны в отношении лечения первичных пациентов (рисунк 2), мы провели объединенный анализ результатов лечения ОПЛ по обоим протоколам.

Рисунок 1
Блок-схема регистрации и распределения пациентов с ОПЛ

Figure 1
A flow chart showing the process of registration and distribution of the patients with acute promyelocytic leukemia (APL)
LRG – low-risk group; HRG – high-risk group



Статистический анализ

Главными анализируемыми конечными результатами явились ОВ, БСВ, кумулятивная частота рецидива (КЧР). Вероятность ОВ и БСВ от даты диагноза была рассчитана по методу Каплана–Майера и приведена с 95% доверительным интервалом (ДИ). Событиями являлись рецидив, вторая опухоль или смерть, независимо от причин. Тест log-rank использовался для определения различий между анализируемыми группами. КЧР рассчитывалась методом конкурирующих рисков от даты диагноза и приведена с 95% ДИ, статистическая значимость различий в сравниваемых группах определялась с помощью теста Грея. Статистические различия считались значимыми при

$p \leq 0,05$. Цензурирование незаконченных наблюдений проведено на 01.01.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя ретроспективная регистрация пациентов с ОПЛ проведена с 2008 г. по 31 декабря 2023 г. (рисунки 3), лишь с 2019 г., после начала в РФ протокола ОМЛ-MRD-2018, направленного на проспективную регистрацию ОМЛ у детей, появились более объективные данные и возникла возможность определения доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ.

В таблице 2 представлены данные о доле заболеваемости ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ, причем в 36 регионах данный показатель был выше – 26%, в то время как в 21 регионе не было зарегистрировано ни одного случая за исследуемый период.

Медиана возраста всей группы пациентов с ОПЛ составила 10 лет 8 месяцев (9 месяцев – 18 лет).

Триста тридцать девять первичных пациентов получили терапию в соответствии с протоколами ОПЛ 2003/2008 (таблица 3). Анализ результатов лечения состоялся на 01.01.2024 с медианой наблюдения 4,2 года (2 дня – 15 лет).

Двести девяносто шесть (87,3%) пациентов достигли полной гематологической ремиссии к окончанию индукции, 43 (12,7%) – умерли в индукции

Таблица 1
Распределение пациентов с ОПЛ по группам риска

Table 1
The distribution of the APL patients by risk groups

Группа риска Risk group	Протокол терапии, n (%) Treatment protocol, n (%)		
	ОПЛ-2003 (n = 65) APL-2003 (n = 65)	ОПЛ-2008 (n = 276) APL-2008 (n = 276)	Всего (n = 341) Total (n = 341)
ГНР LRG	46 (70,8)	166 (60,2)	212 (62,2)
ГВП HRG	18 (27,7)	105 (38,0)	123 (36,1)
Нет информации No data	1 (1,5)	5 (1,8)	6 (1,7)

Рисунок 2
Дизайн протоколов ОПЛ 2003/2008

Figure 2
Design of the APL-2003/2008 protocols

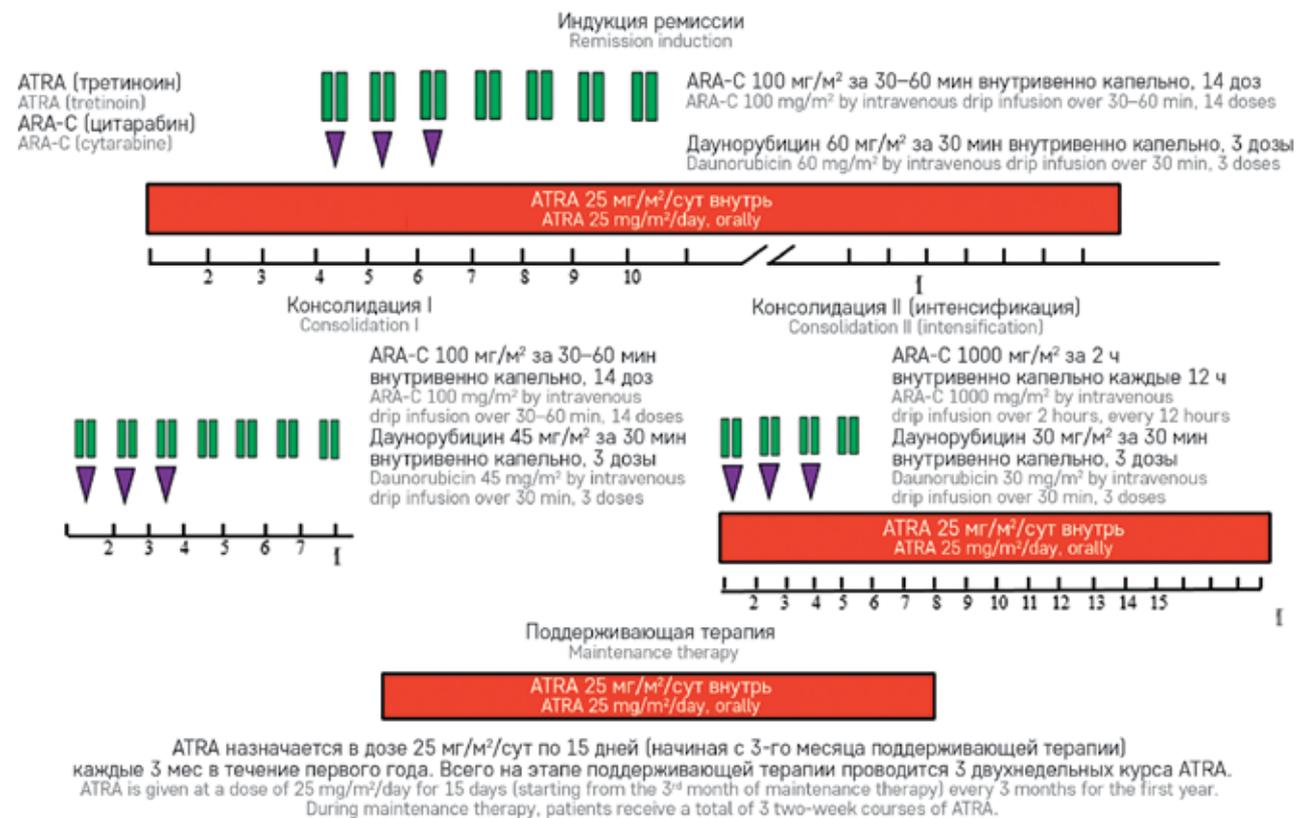


Рисунок 3

Регистрация пациентов с ОПЛ в РФ в 2008–2023 гг.

Figure 3

The registration of patients with APL in Russia in 2008–2023

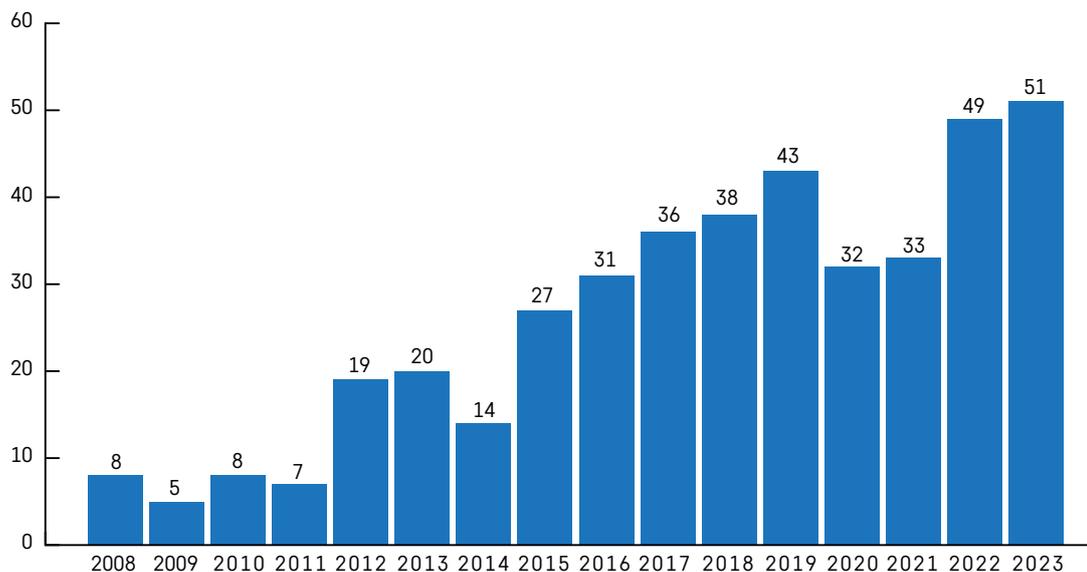


Таблица 2

Доля ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ

Table 2

The proportion of APL among childhood acute myeloid leukemia (AML) cases in Russia

Год Year	ОМЛ, n AML, n	ОПЛ, n (%) APL, n (%)
2019	165	43 (26)
2020	159	31 (19)
2021	122	31 (25)
2022	159	48 (30)
2023	172	46 (27)
Всего Total	777	199 (26)

Таблица 3

Результаты лечения пациентов с ОПЛ по группам риска

Table 3

Treatment outcomes in the patients with APL according to risk groups

Параметр Parameter	Вся группа, n (%) Entire group, n (%)	ГНР, n (%) LRG, n (%)	ГВР, n (%) HRG, n (%)	p-value*
Всего Total	339 (100)	210 (100)	123 (100)	–
Смерть в индукции Death in induction	43 (12,7)	6 (2,9)	37 (30,1)	< 0,001
Ремиссия Remission	296 (87,3)	204 (97,1)	86 (69,9)	< 0,001
Смерть в ремиссии Death in remission	7 (2,1)	4 (1,9)	3 (2,4)	> 0,999
Рецидив Relapse	27 (8,0)	12 (5,7)	13 (10,6)	0,159
Вторая опухоль Second cancer	2 (0,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	0,726
Потеря из-под наблюдения Loss to follow-up	21 (6,2)	16 (7,6)	2 (1,6)	0,037
Полная продолжительная ремиссия Complete continuous remission	239 (71,5)	170 (81,0)	68 (55,3)	< 0,001

Примечание. * – p – для ГНР и ГВР.
Note. * – p – for LRG and HRG.

ремиссии, из них 6 относились к ГНР, 37 – к ГВР. Основной причиной летальных исходов в индукции явилось внутрочерепное кровоизлияние (у 36 (83,7%) из 43), которые случались в первые 2 нед терапии (рисунок 4), на втором месте был лейкостаз (3 (7,0%) из 43), 2 (4,7%) ребенка умерли от сепсиса, 1 (2,3%) – от тромбоэмболии легочной артерии и в 1 (2,3%) случае причина смерти неизвестна (таблица 4).

Из 296 пациентов (204 – ГНР, 86 – ГВР, 6 – группа не определена), вышедших в гематологическую ремиссию и получивших терапию консолидации, 7 (4 – ГНР, 3 – ГВР) умерли: 5 – вследствие инфекционных осложнений, 1 – вследствие кровоизлияния в мозг, у 1 – причина неизвестна. У 27 пациентов (13 – ГНР, 12 – ГВР, 2 – из группы без определения риска) в последующем развились рецидивы в сроки от 10 мес до 4 лет 8 мес (медиана 2 года) от начала терапии. Все пациенты с рецидивом ОПЛ получали в качестве «терапии спасения» ХТ с включением ATRA и АТО. Семь (25,9%) из 25 рецидивировавших пациентов умерли: 6 – вследствие прогрессии или второго рецидива ОПЛ, и 1 – от сепсиса (таблица 4).

Два пациента из ГНР развили вторые опухоли: 1 – папиллярный рак щитовидной железы, 1 – миелодиспластический синдром. Двадцать один пациент был потерян из-под наблюдения. Таким образом, в первой полной продолжительной ремиссии находятся 170 (81%) пациентов из ГНР, 68 (55,3%) – из ГВР и 1 – из группы без определения риска (таблица 3).

Всего 3 из 290 пациентов, закончивших все 3 курса ХТ и восстановивших кроветворение, оказались МОБ-позитивными по данным полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и составили группу очень высокого риска. Все они продол-

Рисунок 4

Летальные исходы у пациентов с ОПЛ в РФ и РБ в 2008–2023 гг. в зависимости от срока терапии

Figure 4

Mortality in the patients with APL in the RF and the Republic of Belarus in 2008–2023 according to treatment duration

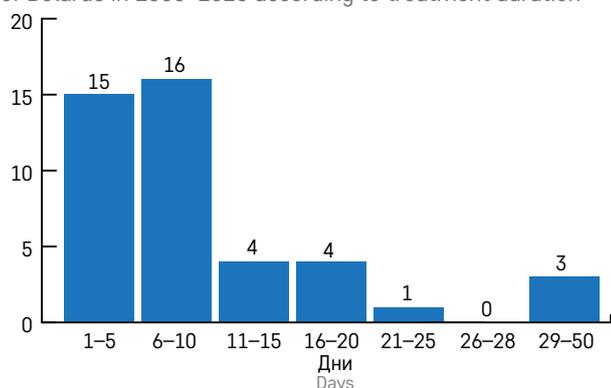


Таблица 4

Причины смерти в зависимости от стадии заболевания

Table 4

Causes of death according to stage of disease or treatment

Причина смерти Cause of death	Стадия заболевания/лечения, n Stage of disease or treatment, n		
	Индукция (n = 43) Induction (n = 43)	Ремиссия (n = 7) Remission (n = 7)	Рецидив (n = 7) Relapse (n = 7)
Кровоизлияние Hemorrhage	36	1	–
Лейкостаз Leukostasis	3	–	–
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1	–	–
Инфекция Infectious disease	2	5	1
Прогрессия/второй рецидив Progression/second relapse	–	–	6
Неизвестна Unknown	1	1	–

жили поддерживающую терапию, живы и находятся в полной ремиссии.

Пятилетняя ОВ и БСВ для всей группы пациентов, включенных в протоколы ОПЛ 2003/2008, составили 82% (95% ДИ 78–86) и 73% (95% ДИ 67–78) соответственно, 5-летняя КЧР – 12% (95% ДИ 8,1–17) (рисунок 5).

Пациенты ГНР имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами ГВР: ОВ – 93% (95% ДИ 89–97) и 63% (95% ДИ 55–72) ($p < 0,001$), БСВ – 85% (95% ДИ 79–91) и 52% (95% ДИ 44–63) ($p < 0,001$), КЧР – 8,7% (95% ДИ 4,9–15) и 15% (95% ДИ 9,1–25) ($p < 0,045$) соответственно (рисунок 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

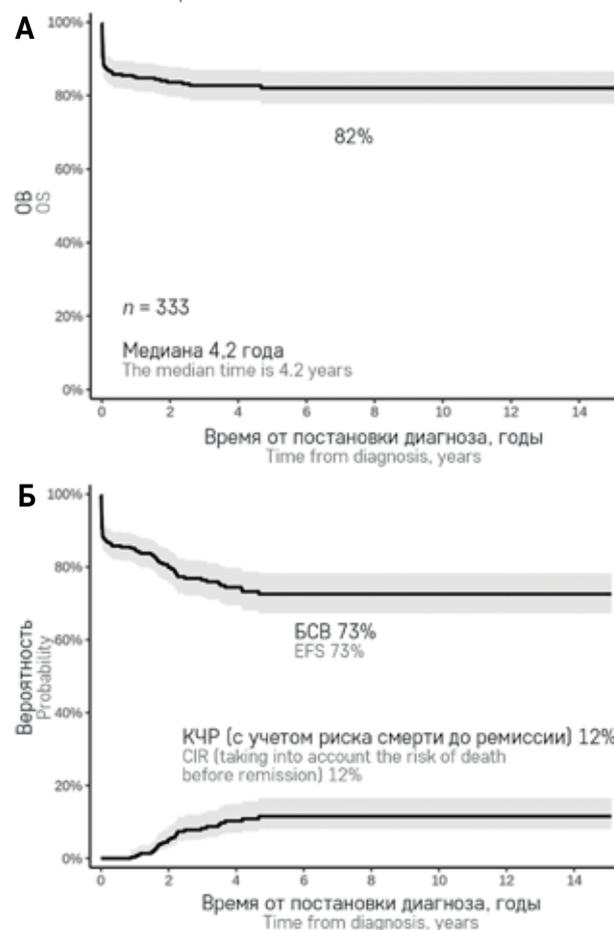
В данном исследовании проанализирована большая группа детей с ОПЛ за длительный период времени (16 лет), получивших риск-адаптированную терапию по протоколам ОПЛ 2003/2008. В

Рисунок 5

Пятилетняя выживаемость для всей группы пациентов с ОПЛ, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008: А – ОВ; Б – БСВ и КЧР

Figure 5

The 5-year survival in the entire group of APL patients treated according to the APL 2003/2008 protocols: A, overall survival (OS); Б – event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR)



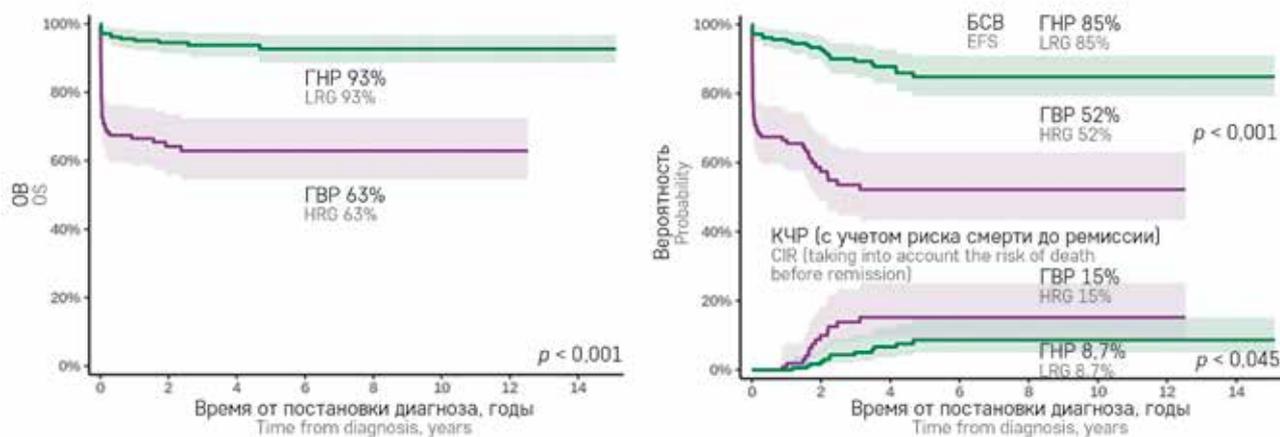
рамках этой работы, а также протокола ОМЛ-MRD-2018 впервые сделана попытка проведения эпидемиологического исследования по оценке доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ. Нами показано, что встречаемость ОПЛ у детей в регионах РФ неоднородна: в среднем за 5 исследуемых лет (с 2019 по 2023 г.) доля ОПЛ в структуре ОМЛ была 26%, причем в 36 из 57 регионов она была выше 26%, в то время как в 21 регионе (в основном с небольшим числом населения) ОПЛ вообще не встречался. Это подтверждает известный, многократно обсуждавшийся парадокс кластеризации редких событий. ОПЛ у детей является очень редкой патологией, заболеваемость им, по-видимому, отличается в зависимости от различных географических районов. Так, в США, Центральной и Северной Европе доля пациентов с ОПЛ составляет 5–7% всех случаев ОМЛ у детей; более высокая частота (около 20%) отмечается у детей в Южной Европе и Латинской Америке [15]. По данным популяционного исследования SEER в США,

Рисунок 6

Пятилетняя выживаемость для пациентов ГНР и ГВР с ОПЛ, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008: А – ОВ; Б – БСВ и КЧР

Figure 6

The 5-year survival in the APL patients from the LRG and HRG treated according to the APL 2003/2008 protocols: A – OS; Б – EFS and CIR



проведенного с 1975 по 2008 г., заболеваемость ОПЛ у пациентов педиатрической популяции (в возрасте до 20 лет) составила 0,06 на 100 000 детей [16]. В Китае отсутствие популяционных регистров затрудняет определение реальной заболеваемости ОПЛ, которая оценивается на основе его относительной частоты среди других подтипов ОМЛ в крупных клинических испытаниях, однако в отдельных крупных исследованиях указывается от 22 до 34% ОПЛ в структуре ОМЛ у детей, но для подтверждения этих данных требуется популяционный регистр злокачественных новообразований [17, 18]. Этническая изменчивость, факторы окружающей среды, а также плохие диагностические возможности могут объяснять различную заболеваемость ОПЛ в разных странах, однако заболеваемость в разных возрастных группах до сих пор не объяснена.

Результаты первого проспективного международного исследования ОПЛ у детей ICC-APL-01, включившего 258 пациентов из 8 кооперативных групп, показали высокую эффективность протокола, основанного на комбинированном использовании ATRA и ХТ со сниженной кумулятивной дозой антрациклинов (355 мг/м² для группы стандартного риска и 405 мг/м² для ГВР). Для всей группы пациентов 5-летняя ОВ и БСВ составили 94,6% и 79,9% соответственно. Летальность на протоколе составила 3%, причем 8 из 10 умерших пациентов погибли от кровоизлияния в мозг в первые 2 нед протокола (медиана – 4 дня от постановки диагноза). Уровень рецидивов был 14,3% для всей группы пациентов, 12,1% для ГНР и 17,4% для ГВР [12].

В нашем исследовании показана высокая эффективность индукции ремиссии в протоколах ОПЛ 2003/2008, основанная на комбинированном

использовании ATRA и стандартного курса ХТ (схема «7 + 3»). Уровень достижения гематологической ремиссии составил 87,3%, однако обращает на себя внимание факт значительной разницы между этим показателем в группе стандартного риска и ГВР (97,1% против 69,9%; p < 0,001). Это связано с очень высоким уровнем так называемых ранних смертей (смерть в индукции – 30,1%) в ГВР. Ведущей причиной смерти явилось кровоизлияние в мозг (83,7%). КЧР во всей группе пациентов составила 12%; для пациентов ГНР уровень рецидивов был 8,7%, ГВР – 15,0%.

В большом ретроспективном международном кооперативном исследовании были проанализированы данные 683 пациентов для определения вероятности ранней смерти у детей и подростков с первичным ОПЛ, а также демографические, клинические, биологические и терапевтические ее предикторы [19]. Было показано, что только 2 фактора сильно коррелировали с ранней смертью: уровень лейкоцитов более 10 × 10⁹/л и ожирение, причем наиболее частой причиной ранней смерти было кровоизлияние в центральную нервную систему или легкие (59%). При ОПЛ более высокая частота кровотечений в центральную нервную систему, чем в любом другом участке тела, может быть объяснена высокой экспрессией аннексина II на поверхности бластов ОПЛ и эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга [20].

В дебюте ОПЛ причиной жизнеугрожающих кровотечений является диссеминированное внутрисосудистое свертывание. ATRA снижает экспрессию аннексина II, воздействуя на первичный компонент механизма гиперфибринолиза, лежащий в основе кровоизлияния, а также способствует дифференцировке лейкемических промиелоцитов, что приводит

к снижению прокоагулянтной активности и к относительно быстрой стабилизации коагулопатии [21]. Вследствие этого немедленный прием ATRA необходимо начать даже при подозрении на ОПЛ и его не следует откладывать до аспирации костного мозга или консультации специалиста. Помимо назначения ATRA необходима агрессивная трансфузиологическая поддержка: переливание тромбоконцентрата криопреципитата и/или свежезамороженной плазмы следует начинать сразу, а затем ежедневно или более 1 раза в день, если необходимо, для поддержания концентрации фибриногена выше 100–150 мг/дл, тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, а международного нормализованного отношения ниже 1,5 [22].

Становится очевидным, что для улучшения результатов лечения ОПЛ у детей в РФ и РБ в первую очередь необходимо добиться снижения показателей ранней смерти.

В последнее десятилетие стандартом терапии ОПЛ становится комбинированное использование 2 таргетных препаратов – ATRA и АТО. АТО применяется с 1990-х годов для терапии рецидивов ОПЛ, став вторым этапом «китайской революции» в лечении данного заболевания. АТО, связываясь с PML-доменом онкопротеина PML-RARA, приводит к деградации последнего и в стандартных дозах (0,15 мг/кг/сут) запускает как апоптоз, так и дифференцировку промиелоцитов. При этом АТО и ATRA действуют синергично.

В настоящее время в 2 педиатрических проспективных исследованиях [23, 24] при использовании комбинации АТО и ATRA без химиотерапии для ГНР и ограниченного применения антрациклинов для пациентов ГВР достигнуты впечатляющие результаты: 2-летняя ОВ для ГНР – 99%, для ГВР – 100%; 2-летняя БСВ для ГНР – 98%, для ГВР – 96,4%. Только 1 ребенок из 154 пациентов умер [23]. При этом универсально экстраполировать результаты исследований, проведенных в развитых странах с высокой плотностью населения, широкой сетью гематологических клиник экспертного уровня, на российскую популяцию пациентов надо с осторожностью, поскольку достаточно высокий показатель ранней смертности, который отмечен в нашем анализе, является одним из самых трудно модифицируемых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПЛ у детей является наиболее излечимой формой ОМЛ. В настоящее время главный вектор исследований оптимизации терапии ОПЛ направлен в сторону минимизации классической цитотоксической химиотерапии и связанных с ней побочных эффектов. Проблема борьбы с летальностью в дебюте заболевания остается ведущей, и ее снижение наряду с внедрением

в терапию первой линии препаратов мышьяка – залог дальнейшего успеха в лечении ОПЛ у детей.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность коллегам из медицинских учреждений:

ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск);
ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силичевой» (Астрахань);
ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (Балашиха);
КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул);
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород);
ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (Благовещенск);
ГБУЗ «Брянская областная детская больница» (Брянск);
ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» (Владивосток);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО – Алания (Владикавказ);
ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница» (Владимир);
ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград);
БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (Воронеж);
БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (Ижевск);
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск);
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (Йошкар-Ола);
ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» (Калининград);
ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга);
ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства (Киров);
ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (Махачкала);
ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (Нальчик);
ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского» (Новокузнецк);
БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой» (Орел);
ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» (Пенза);
ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь);
ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (Ростов-на-Дону);
ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону);
ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» (Самара);
Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов);
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Санкт-Петербург);
ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» (Симферополь);
ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» (Ставрополь);
ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (Сыктывкар);
ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск);

ГБУЗ РТ «Республиканская детская больница» (Кызыл);
 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (Улан-Удэ);
 ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева» (Ульяновск);
 КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» (Хабаровск);
 БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары);
 БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2» (Череповец);
 ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (Чита);
 ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (Ярославль);
 ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (Якутск).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Alenikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-5073>
Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Zhang L., Zhu X. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Children: the Experience in China. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4 (1): e2012012.
- Maule M., Dama E., Mosso M.L., Magnani C., Pastore G., Merletti F. High incidence of acute promyelocytic leukemia in children in north-west Italy, 1980–2003: A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Leukemia* 2008; 22: 439–41.
- Zhang L., Samad A., Pombo-de-Oliveira M.S., Scelo G., Smith M.T., Feusner J., et al. Global Characteristics of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood Rev* 2015; 29 (2): 101–25.
- Corea A.M., Espinoza C.P., Rajnoldi A.C., Conter V., Lietti G., Masera G., et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann Oncol* 1993; 4: 892–4.
- Gómez S.M., Schuttenberg V., Armendariz H., Alba L., Martinez M., Fynn A., et al. Childhood acute leukemia: A single institution experience in La Plata, Argentina. *Med. Pediatr Oncol* 2001; 36: 383–5.
- Ribeiro R.C., Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 162–8.
- Rajpurkar M., Alonzo T.A., Wang Y.-C., Gerbing R.B., Gamis A.S., Feusner J.H., et al. Risk markers for significant bleeding and thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia. Report from the Children's Oncology Group study AAML0631. *J Pediatr Hematol* 2019; 41: 51–5.
- Gurnari C., Voso M.T., Girardi K., Mastronuzzi A., Strocchio L. Acute promyelocytic leukemia in children: a model of precision medicine and chemotherapy-free therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 642.
- Lo-Coco F., Hasan S.K. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27: 3–9.
- Михайлова Е.В., Мочалова Н.С., Кашпор С.А., Зеркаленкова Е.А., Конюхова Т.В., Плясунова С.А. и др. Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 42–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48 [Mikhailova E.V., Mochalova N.S., Kashpor S.A., Zerkalenkova E.A., Konyukhova T.V., Plyasunova S.A., et al. Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (1): 42–8. (In Russ.).
- Kutny M.A., Gregory J. Jr, Feusner J.H. Treatment of paediatric APL: how does the therapeutic approach differ from adults? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27 (1): 69–78.
- Testi A.M., Pession A., Diverio D., Grimwade D., Gibson B., de Azavedo A.C., et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: Results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood* 2018; 132: 405–12.
- Самочатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Масчан М.А., Савва Н.Н., Хлебникова О.П., Шамардина А.В. и др. Эффективность терапии острого промиелоцитарного лейкоза у

- детей с использованием полностью транс-ретиноевой кислоты, цитозинарабинозида и сниженных доз антрациклинов. Онкогематология 2008; (3): 8–17. [Samochatova E.V., Baydildina D.D., Maschan M.A., Savva N.N., Khlebnikova O.P., Shamardina A.V., et al. Effectiveness of childhood acute promyelocytic leukemia treatment with all-trans retinoic acid, cytosine arabinoside and reduced doses of anthracyclines. Oncohematology 2008; (3): 8–17. (In Russ.)].
14. Gabert J., Beillard E., van der Velden V., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003; 17: 2318–57.
15. Testi A.M., D'Angiò M., Locatelli F., Pession A., Lo Coco F. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Comparison Between Children and Adults. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6 (1): e2014032.
16. Chen Y., Kantarjian H., Wang H., Cortes J., Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975–2008. *Cancer* 2012; 118: 5811–8.
17. Zhang L., Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in China. *Mediterr J Haematol Infect Dis* 2012; 4 (1): e2012012.
18. So C.C., Wan T.S., Chow J.L., Hui K.-C., Choi W.W., Lam C.C., Chan L.-C. A single-center cytogenetic study of 629 Chinese patients with *de novo* acute myeloid leukemia—evidence of major ethnic differences and a high prevalence of acute promyelocytic leukemia in Chinese patients. *Cancer Genet* 2011; 204: 430–8.
19. Ablat O., Ribeiro R.C., Testi A.M., Montesinos P., Creutzig U., Sung L., et al. Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t(15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol* 2017; 96 (9): 1449–56.
20. Liu Y., Wang Z., Jiang M., Dai L., Zhang W., Wu D., Ruan C. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Res* 2011; 35 (7): 879–84.
21. Hermesen J., Hambley B. The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: An Updated Review of Pathophysiology, Risk Stratification, and Clinical Management. *Cancers* 2023; 15: 3477.
22. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S., Estey E.H., Lowenberg B., Naoe T., et al. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133: 1630–43.
23. Kutny M.A., Alonzo T.A., Ablat O., Rajpurkar M., Gerbing R.B., Wang Y.-C., et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8 (1): 79–87.
24. Zheng H., Jiang H., Hu S., Liao N., Shen D., Tian X., et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3161–70.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 23.01.2025
Принята к печати 21.02.2025



EDN: QCCBWP

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Применение пэгаспаргазы в реальной клинической практике: обзор литературы и анализ токсичности препарата за 1,5 года его применения у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в условиях одного онкогематологического отделения

Э.Г. Бойченко, А.Р. Исламова, Д.Х. Сенова, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, Н.А. Филатова,
Е.Е. Усманская, Н.Н. Иванов, А.А. Гогун, К.И. Пшеничная

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий», Санкт-Петербург

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
д-р мед. наук, заведующая отделением
онкогематологии
СПб ГБУЗ «Детский городской
многопрофильный клинический
специализированный центр высоких
медицинских технологий»,
главный внештатный детский специалист
гематолог Комитета по здравоохранению
Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, 14А
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является гетерогенной группой гематологических заболеваний, составляющих около 25% всех злокачественных заболеваний у детей в возрасте до 15 лет. За последние 40 лет в лечении ОЛЛ у детей достигнуты значительные успехи благодаря разработке и постоянному усовершенствованию риск-адаптированной стратегии и инкорпорированию мультиагентной программной химиотерапии, включающей профилактику поражения центральной нервной системы. Большая роль в улучшении результатов лечения ОЛЛ у детей принадлежит аспарагиназе, которая с 60-х годов XX столетия стала ключевым компонентом терапии. L-аспарагиназа – дериват *Escherichia coli* и *Erwinia chrysanthemi* – является ферментом, который вызывает деплецию сывороточного аспарагина, приводя к депривации этой критически важной для протеинового синтеза аминокислоты и ограничению выживаемости лимфоидных бластов, для которых характерна высокая потребность в экзогенном аспарагине. Пэгаспаргаза – конъюгат метоксиполиэтиленгликоля и L-аспарагиназы – стала интегральным компонентом протоколов лечения первичного ОЛЛ и его рецидивов вследствие более продолжительного периода ее полужизни (half-life) и улучшенного иммуногенного профиля по сравнению с препаратами нативной аспарагиназы. Тем не менее применение пэгаспаргазы ассоциировано с разнообразной токсичностью и побочными эффектами, которые имеют место у 25–30% пациентов, преобладает среди них гиперчувствительность. К другим видам токсичности относятся аспарагиназа-ассоциированный панкреатит, тромбозы/кровоточивость, дисфункция печени, остеонекроз, дислипидемия. Невозможность проведения полного курса терапии аспарагиназой ассоциирована с ухудшением результатов лечения. Знание этих осложнений и раннее их распознавание способствуют эффективной профилактике и преодолению токсичности препарата, что, в свою очередь, способствует достижению максимальной пользы от лечения аспарагиназой. В данной статье представлена информация о наиболее частых вариантах токсичности пэгаспаргазы, основываясь не только на данных литературных источников, но и на результатах собственного анализа клинического применения препарата в ежедневной практике российского детского онкогематологического отделения. Исследование одобрено независимым этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Ключевые слова: аспарагиназа, пэгаспаргаза, острый лимфобластный лейкоз, дети, токсичность

Бойченко Э.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 88–105.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Pegaspargase in clinical practice: a literature review and toxicity analysis after 1.5 years of its use in patients with acute lymphoblastic leukemia treated at an oncology/hematology department

E.G. Boychenko, A.R. Islamova, D.Kh. Senova, I.A. Garbuzova, M.A. Prudnikova, N.A. Filatova, E.E. Usmanskaya, N.N. Ivanov, A.A. Gogun, K.I. Pshenichnaya

Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, Saint-Petersburg

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) comprises a heterogeneous group of hematological malignancies accounting for approximately 25% of all cancer cases in children under 15 years of age. Over the past 40 years, the treatment of ALL in children has improved drastically due to the development and continuous improvement of risk stratification and incorporation of multiagent chemotherapy protocols including central nervous system prophylaxis. Asparaginase has played a major role in the improvement of ALL treatment outcomes in children and has been a critical part of ALL management since 1960s. L-asparaginase derived from *Escherichia coli* and *Erwinia chrysanthemi* is an enzyme causing depletion of serum asparagine which leads to its deprivation and consequent inhibition of protein synthesis, and hence limited survival of lymphoblasts that are known to be highly dependent on exogenous asparagine. Pegaspargase, a conjugate of methoxypolyethylene glycol and L-asparaginase, has become an integral part of treatment protocols for primary and relapsed ALL due to its longer half-life and an improved immunogenicity profile compared to native asparaginase medicines. However, the use of pegaspargase is associated with various toxicity and side effects that are observed in 25–30% of patients, with hypersensitivity being the most common reaction. Other toxicities include asparaginase-associated pancreatitis, thrombosis/bleeding, liver dysfunction, osteonecrosis, and dyslipidemia. Failure to receive the entire course of asparaginase therapy is associated with poorer treatment outcomes. The awareness and rapid identification of asparaginase-associated toxicity ensure effective toxicity prevention and treatment and help achieve maximum benefit from asparaginase therapy. Here, we offer an overview of the most common toxicities associated with pegaspargase treatment based both on literature data and on the results of our analysis of the drug's clinical use at a Russian pediatric oncology/hematology department. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies.

Key words: asparaginase, pegaspargase, acute lymphoblastic leukemia, children, toxicity

Boychenko E.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 88–105.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Correspondence:

Elmira G. Boychenko,
Dr. Med. Sci., Head of the Department
of Oncology/hematology at Children's
Multi-Specialty Clinical Center of High
Medical Technologies, Chief External Expert
in Pediatric Hematology of Saint Petersburg
Healthcare Committee
Address: 14A Avangardnaya St.,
198205 Saint-Petersburg, Russia
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является гетерогенной группой гематологических заболеваний, составляющих около 25% в структуре злокачественных заболеваний у детей в возрасте до 15 лет. За последние 40 лет в лечении ОЛЛ у пациентов детского возраста достигнуты значительные успехи, которые связаны с внедрением программной риск-адаптированной мультиагентной химиотерапии, одним из основных компонентов которой является аспарагиназа (АСП). L-АСП – это уникальный по своей ферментативной природе противоопухолевый химиопрепарат, оказывающий направленное воздействие на опухолевые лимфоциты, способный проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и не обладающий выраженной миелотоксичностью [1].

Механизм избирательного действия L-АСП основан на различиях в метаболизме здоровых и опухолевых клеток: L-аспарагин необходим клеткам для синтеза протеина, однако в лейкоэмических бластах в отличие от здоровых клеток отсутствует способность самостоятельно синтезировать эту аминокислоту вследствие низкой экспрессии фермента аспарагинсинтетазы, и для своей жизнедеятельности опухолевой клетке необходим захват аспарагина из внеклеточного пространства [2–7]. Системная экспозиция АСП вызывает истощение запасов внеклеточного L-аспарагина, вследствие чего происходит ингибирование синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит

к апоптозу опухолевой клетки и снижению лейкоэмической пролиферации [7, 8].

Тем не менее, несмотря на глубокий и селективный антилейкемический эффект, для АСП характерен целый спектр нежелательных явлений [9], что ограничивает возможность ее клинического применения только ОЛЛ и в некоторых случаях приводит к прерыванию и отмене специфической химиотерапии.

Для снижения токсичности L-АСП был использован метод пегелирования, который привел к созданию новой лекарственной формы АСП (пэгаспаргаза). В настоящее время препарат пэгаспаргаза зарегистрирован в Российской Федерации для использования у детей и взрослых с ОЛЛ. Тем не менее применение данного препарата не исключает возникновения нежелательных явлений, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, АСП-ассоциированный панкреатит (ААП), тромбозы/кровоточивость, дисфункция печени, остеонекроз, дислипидемия. Учитывая высокую иммуногенность препаратов L-АСП и связанный с этим риск инактивации фермента и снижения эффективности лечения, а также принимая во внимание взаимосвязь токсичности с повышенной концентрацией АСП в сыворотке крови, большое клиническое значение приобретает терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). В статье представлены обзор литературы и результаты проведенного анализа токсичности пэгаспаргазы за 1,5 года ее применения в качестве терапии первой линии у паци-

ентов с ОЛЛ в условиях одного онкогематологического отделения.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль аспарагиназы в терапии остро́го лимфо-бластного лейкоза

Современные программы лечения ОЛЛ у детей, основанные на риск-адаптированных подходах и предусматривающие проведение ЦНС-направленной терапии, позволяют достичь полной ремиссии в 95–98% случаев и добиться многолетней бессобойной выживаемости у 87% пациентов с первичным ОЛЛ [4].

Благодаря открытию уникальных биохимических свойств опухолевых клеток, с 60-х годов XX века L-АСП была включена в схемы полихимиотерапии ОЛЛ, что ознаменовалось значительным улучшением результатов лечения [4].

Многочисленные исследования кооперативных групп по изучению ОЛЛ у детей (Children's Cancer Group, Dana-Farber Cancer Institute, Pediatric Oncology Group, BFM и др.) доказали ключевую роль АСП в лечебных протоколах, демонстрируя важность интенсивности и продолжительности экспозиции L-АСП [1, 10, 11].

В целях улучшения фармакологических свойств и снижения токсичности нативной АСП на протяжении многих лет проводится поиск альтернативных биологических источников и процессов биопроизводства. Одной из модификаций препарата явилась иммобилизация фермента на полимерных носителях. Присоединение фермента к полимеру способно изменить физико-химические и фармакологические свойства лекарственного препарата (растворимость, термическая стабильность, время полувыведения и др.). Полимер способен защитить фермент от воздействия протеаз, заблокировать те участки фермента, которые вызывают выработку антител, и создавать оболочку, проницаемую для субстрата (аспарагина), но затрудняющую доступность молекулы для белков и клеток иммунной системы. Наиболее известная форма L-АСП, иммобилизованная на полимерном носителе, – это АСП с присоединенным полиэтиленгликолем (ПЭГ-АСП, пэгаспаргаза), разработанная Y. Kamisaki в 1981 г. [8].

Во многих исследованиях показаны преимущества пэгаспаргазы по сравнению с нативным ферментом в отношении фармакологических свойств и снижения иммуногенности препарата при сохранении клинической эффективности [11–14]. ПЭГ блокирует потенциальные иммуногенные эпитопы молекулы АСП, тем самым снижая иммуногенность препарата, в результате чего уменьшается клиренс фермента клетками ретикулоэндотели-

альной системы и удлиняется период полувыведения [4, 6, 8].

Применение пэгаспаргазы на 3–5-й день терапии индукции у всех первичных пациентов стало важным элементом протокола ALL-MB 2015, направленным на улучшение качества и глубины ремиссии. Раннее введение пэгаспаргазы привело к более глубокому ответу на инициальную терапию и достоверному уменьшению количества рецидивов [15–18].

Нежелательные эффекты пэгаспаргазы

Несмотря на глубокий и направленный антилейкемический эффект, ПЭГ-АСП не лишена токсичности. Для ПЭГ-АСП характерен целый спектр нежелательных явлений, что в некоторых случаях приводит к прерыванию и даже отмене специфической химиотерапии [8, 18]. Применение пэгаспаргазы ограничивается в связи с развитием таких серьезных нежелательных явлений, как острые реакции гиперчувствительности в ответ на введение чужеродного белка [4, 8], панкреатиты, гепатотоксичность, гипергликемия, тяжелая гипертриглицеридемия, влияние на систему коагуляции и нейротоксичность. Большинство из этих токсических эффектов являются обратимыми и нечасто приводят к прекращению введения препарата: их можно профилактировать и купировать проведением сопроводительной терапии [3, 19, 20]. При анализе причин отмены ПЭГ-АСП было показано, что в 8–29% случаев препарат отменялся в связи с развитием гиперчувствительности и в 5–10% – панкреатита (степень III–IV) [2].

Причины развития нежелательных эффектов пэгаспаргазы тесно связаны с ее механизмом действия.

Механизм действия пэгаспаргазы

АСП действует в сыворотке крови, где она гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, вследствие чего в экстрацеллюлярном пространстве значительно снижается концентрация L-аспарагина. Механизм избирательного действия АСП основан на различиях метаболизма здоровых и опухолевых клеток: и те, и другие нуждаются в L-аспарагине для синтеза протеина, однако в бластных клетках отсутствует способность самостоятельно синтезировать эту аминокислоту вследствие низкой экспрессии фермента аспарагинсинтетазы, и для своей жизнедеятельности опухолевая клетка получает аспарагин из внеклеточного пространства. Здоровые же клетки не страдают в условиях дефицита L-аспарагина в экстрацеллюлярной жидкости, поскольку для восполнения его нормального уровня включается внутренний механизм: активируется аспарагинсинтетаза, которая присутствует в достаточном количестве в организме человека [2–7].

Быстрая пролиферация опухолевых клеток приводит к дефициту в них L-аспарагина, а введение АСП вызывает истощение запасов внеклеточного L-аспарагина, в связи с чем происходит ингибирование синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит к апоптозу опухолевой клетки и снижению лейкомиической пролиферации. Таким образом, при воздействии АСП достигается избирательная регрессия опухолевой ткани [7, 8].

Помимо активности в отношении аспарагина АСП обладает глутаминазой коактивностью и расщепляет глутамин на глутаминовую кислоту и аммиак, что приводит к снижению уровня внеклеточного L-глутамин и подавлению синтеза белка. Поскольку L-глутамин – наиболее важный транспортер азота в тканях, его дефицит может вызывать нарушения в работе различных органов и систем организма. Вследствие дефицита аспарагина и глутамин уже через 8 ч после введения АСП в клетке запускается ряд метаболических путей, вызывающих ее апоптоз из-за остановки клеточного цикла в постмитотической G1-фазе [8].

Истощение запасов L-глутамин объясняет выраженность побочных реакций от применения АСП, так как при снижении концентрации глутамин происходит длительное нарушение биосинтетических реакций в гепатоцитах, что приводит к снижению продукции плазменных белков коагуляционного гемостаза [3].

Продукт реакции гидроксирования аспарагина и глутамин – аммиак – также способствует развитию нежелательных явлений в связи с резким повышением его уровня в сыворотке крови. Гипераммониемия может быть усилена сочетанием с другими химиотерапевтическими препаратами, обладающими гепатотоксическим эффектом, а также апоптозом злокачественных клеток, приводящим к катаболизму белков. Эти 3 фактора, скорее всего, приводят к перегрузке цикла образования мочевины. Максимальные концентрации аммиака обычно наблюдаются на 2-й или 3-й день после применения АСП и нормализуются в течение следующих 2 дней [2, 13]. С повышением уровня аммиака в плазме связан и механизм нейротоксичности АСП. Все нежелательные явления пэгаспаргазы можно разделить на 2 группы: иммунопатологические и неиммунные.

Имунопатологические реакции

Одним из наиболее частых нежелательных явлений препаратов АСП является реакция гиперчувствительности, которая приводит к резкому снижению активности фермента и отсутствию эффекта от лечения, так как именно постоянный уровень фермента в сыворотке и эффективное истощение запасов L-аспарагина считается важным

фактором в достижении оптимальных терапевтических результатов. По данным разных исследований, острые реакции гиперчувствительности при введении микробного фермента развиваются у 30–70% пациентов [13, 21]. Прекращение дальнейшего введения препаратов АСП, являющихся дериватом *Escherichia coli*, требуется у 30% пациентов [2].

Частота реакций гиперчувствительности на препараты АСП зависит от формы препарата: при применении ПЭГ-АСП аллергические реакции возникают реже – в 3–24% случаев. Развитие тяжелых реакций гиперчувствительности немедленного типа в клинической практике является поводом для отмены препарата, что снижает эффективность противоопухолевого лечения [4].

АСП по своей природе является белковой молекулой (ферментом) микробного происхождения, обладающей большой молекулярной массой [22]. В ответ на ее введение происходит иммунный ответ организма, что обуславливает высокую частоту развития аллергических реакций разной степени тяжести. Препараты АСП из *E. coli* и *E. chrysanthemi* являются гомотетрамерами с молекулярной массой около 140 кДа. Гомотетрамер состоит из мономеров с молекулярной массой 36 кДа (около 330 аминокислотных остатков) [8]. Антитела, вырабатываемые иммунными клетками в ответ на введение АСП, бывают нейтрализующими (связываются с активным участком фермента, ингибируют активность и снижают эффективность лекарственного средства) и ненейтрализующими (не связываются с активным центром, но способны ускорять клиренс лекарства путем образования иммунных комплексов и выведения из кровотока через ретикулоэндотелиальную систему). Антительный ответ на АСП приводит к изменению фармакокинетики препарата, снижению его активности и побочным эффектам вплоть до генерализованных реакций с потенциально опасными для жизни симптомами [5, 6, 23].

Механизмы инактивации L-АСП до конца не ясны, несмотря на то, что иммунологические аспекты реакции гиперчувствительности хорошо изучены. Предполагается, что в основе механизма развития инактивации лежит иммунный ответ организма на антиген. В ходе экспозиции АСП инициальный иммунный ответ вовлекает циркулирующие В-клетки, которые продуцируют антиаспарагиназные антитела, представляющие собой иммуноглобулин М с низкой аффинностью к АСП. Одновременно антигенпрезентирующие клетки подвергают обработке и представляют Т-хелперам (Th) через молекулы главного комплекса гистосовместимости аспарагиназные пептидные фрагменты. Активированные Th взаимодействуют с антиген-специфическими В-клетками, индуцируя переключение класса иммуноглобулинов

с М на высокоаффинные антиаспарагиназные антитела, представленные иммуноглобулинами классов E (IgE) и G (IgG). В последующем активируются В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки, способствуя более быстрой секреции антител при повторной экспозиции. Антитела IgE в ходе антигенного взаимодействия связываются с FcεRI-рецепторами тучных клеток, запуская высвобождение гистамина и клинические симптомы гиперчувствительности. Антитела IgG формируют иммунный комплекс с АСП, связываясь с рецепторами Fcγ, и индуцируют фагоцитоз, что приводит к клиренсу АСП и ее редуцированной активности. Повышенный уровень IgG у пациентов с гиперчувствительностью коррелирует с инактивацией АСП [24].

Выработка антительного ответа к чужеродному для человеческого организма белку АСП может происходить при отсутствии каких-либо симптомов [2, 24]. Такое явление в мировой литературе называется скрытой инактивацией (silent inactivation). На долю скрытой, т. е. бессимптомной реакции приходится 40% реакций гиперчувствительности. Скрытая инактивация препарата, обусловленная выработкой инактивирующих антител без клинически выраженной гиперэргической реакции, приводит к неэффективности лечения вследствие недостижения терапевтической концентрации препарата [3]. Содержащиеся в литературе данные позволяют предположить, что скрытая инактивация имеет место более чем у 50% пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших АСП в составе терапии первой линии [1].

Как развитие острых аллергических реакций, так и феномен скрытой аллергии являются важной клинической проблемой в применении АСП, поскольку дальнейшее использование препарата в таких условиях становится опасным и клинически неэффективным.

При лечении АСП могут возникать инфузионные реакции, которые связаны с резким повышением уровня аммиака в сыворотке крови. Клинические проявления реакций гиперчувствительности и инфузионных реакций во многом совпадают, однако отличительным фактором может быть время появления симптомов, поскольку реакции гиперчувствительности обычно требуют последующих введений для стимуляции выработки антител, в то время как инфузионные реакции могут возникать при первом введении АСП. В этом случае целесообразным является измерение активности АСП в сыворотке крови, поскольку прямое измерение уровня аммиака может быть затруднено из-за остаточной активности АСП во время обработки образцов и вследствие изменения уровня аммиака на фоне продолжительной экспозиции АСП. На инактивацию, опосредованную антителами, будут указывать субтерапевтические или нулевые концентрации [24].

Кроме того, у некоторых пациентов могут вырабатываться антитела к ПЭГ, что снижает общую эффективность препарата [8].

Принятие клинического решения о дальнейшей тактике при развитии острой аллергической реакции на введение АСП должно быть основано на степени тяжести реакции, числе введений препарата и данных ТЛМ [24].

Имеются противоречивые сообщения о клинической пользе и необходимости проведения премедикации стероидами для снижения реакций гиперчувствительности у пациентов с ОЛЛ. Хотя подобные меры могут уменьшить выраженность реакции, они не могут предотвратить синтез антиаспарагиназных антител и инактивацию АСП, что может отрицательно повлиять на результаты лечения. Таким образом, ТЛМ является важнейшим средством, доказывающим эффективность терапии АСП [23, 24].

Терапевтический лекарственный мониторинг

Большое значение для эффективного использования АСП имеет ТЛМ активности препарата. Под активностью АСП понимают ее концентрацию в сыворотке крови. Чтобы достичь оптимального терапевтического эффекта, концентрация аспарагина в крови должна быть менее 0,1 мкмоль/л – это было возможно при активности аспарагиназы не менее 100 МЕ/л. Снижение активности АСП считается достоверным индикатором развития скрытой инактивации препарата [14, 22, 23]. Существует несколько методов мониторинга: 1 – измерение сывороточной концентрации аспарагина; 2 – определение присутствия антител к АСП; 3 – измерение активности АСП в сыворотке.

Тем не менее некоторые из этих методов имеют ограничения. Измерение уровня аспарагина в сыворотке крови непосредственно отражает каталитическое действие АСП. В норме концентрация L-аспарагина составляет 40–80 мкмоль/л. Оценка уровня аспарагина в сыворотке крови пациентов, получающих терапию АСП, представляет определенные технические трудности в связи с продолжающимся гидролизом аспарагина в присутствии АСП [2, 22, 23]. Мониторинг уровня антиаспарагиназных антител не обладает достаточной специфичностью, поскольку отсутствуют тесты, способные отличить инактивирующие и неинактивирующие антитела против АСП; показано, что для инактивации препарата имеют значение качественные характеристики антительного ответа и что даже при высоком уровне антител активность АСП может сохраняться высокой, и, наоборот, при низком количестве антител активность препарата становится низкой [24]. Мониторинг концентрации АСП в сыворотке на фоне терапии является наиболее надежным способом изме-

рения эффективности терапии АСП и единственной опцией мониторингирования скрытой инактивации [2, 14, 22, 23].

Неиммунная токсичность пэгаспаргазы

Основной причиной неиммунной токсичности пэгаспаргазы принято считать снижение уровней внеклеточного аспарагина и глутамина, что в совокупности приводит к подавлению синтеза белка, и гипераммониемию.

Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит

ААП является одним из наиболее тяжелых осложнений лечения ОЛЛ, представляет собой главную причину преждевременного прекращения дальнейшего использования АСП. Среди вероятных причин ААП рассматриваются физиологические особенности поджелудочной железы, которые заключаются в наиболее высокой (среди всех тканей организма человека) базальной экспрессии аспарагинсинтазы, так как для синтеза белков панкреатических пищеварительных ферментов необходима высокая концентрация L-аспарагина. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что экзокринные клетки данного органа наиболее чувствительны к истощению L-аспарагина. Даже кратковременное отсутствие данной аминокислоты в клетках поджелудочной железы приводит к выраженным нарушениям внутриклеточных обменных процессов [3].

Согласно литературным данным, риск ААП после введения нативной АСП составляет 2–18%, а связанного с введением ПЭГ-АСП – 5,9%. При использовании пэгаспаргазы, как правило, панкреатит развивается после 2–8 доз препарата (медиана – 2,5 дозы) и через 1–41 день (медиана – 14,5 дней) от последнего введения [3].

К клиническим и лабораторно-инструментальным признакам ААП относятся опоясывающие боли в животе, тошнота, рвота, повышение уровня панкреатической амилазы и/или липазы в сыворотке крови, а также изменения при визуализирующих методах диагностики. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 2 из 3 критериев: клиническая картина ААП, уровень амилазы/липазы в 3 раза выше нормы, признаки панкреатита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ). Повышение уровня амилазы/липазы в сыворотке крови является наиболее распространенным биохимическим критерием панкреатита. В начальной стадии клинических проявлений панкреатита при УЗИ изменения могут отсутствовать, в фазе развернутой клинической симптоматики отмечаются увеличение размера поджелудочной железы, повышение эхогенности паренхимы. В стадии панкреонекроза появляются анэхогенные участки

деструкции в паренхиме железы, отграниченные затеки жидкости вокруг нее, свободная жидкость в брюшной полости. В педиатрической практике визуализация поджелудочной железы значительно лучше, чем у взрослых пациентов, однако для подтверждения и/или выявления панкреонекроза требуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием. Локальные осложнения ААП включают панкреонекроз и образование вокруг поджелудочной железы псевдокист с панкреатическим секретом. При наличии панкреонекроза/псевдокист терапия АСП должна быть окончательно прекращена [25].

Рабочая группа по токсичности Ponte di Legno (Toxicity Working Group) проанализировала результаты 26 клинических исследований, проведенных 18 кооперативными группами по изучению ОЛЛ у детей в возрасте 1–18 лет за период 1996–2016 гг. Анализ выявленных 465 пациентов с ААП продемонстрировал, что это осложнение ассоциировалось с более старшим возрастом и нередко сопровождалось осложнениями. Осложнения при ААП включали необходимость искусственной вентиляции легких (8%), формирование псевдокист (26%), острую потребность в инсулине (21%), плевральные выпоты (8%), почечную недостаточность (2%), смерть (2%). Пациенты с тяжелым ААП имели более высокий риск рецидива при возобновлении терапии АСП. На основании проведенного анализа была предложена следующая тактика ведения пациентов: при стадии I/II ААП (в соответствии с Международными критериями нежелательных эффектов (CTCAE)) терапия пэгаспаргазой может быть возобновлена по выздоровлении, при стадиях III и IV рекомендуется прекратить дальнейшую терапию ПЭГ-АСП в связи с высоким риском рецидива ААП (44–63%) [26].

Гепатотоксичность

Почти все пациенты, получавшие в рамках лечения пэгаспаргазу, имели нарушения функции печени и повышение уровня печеночных трансаминаз, при этом тяжелая печеночная недостаточность наблюдалась редко. Большинство случаев гепатотоксичности разрешались без вмешательства в течение 2–3 нед после окончания лечения [24]. По данным литературы, частота развития гепатотоксичности варьирует от 30 до 60% [2].

Снижение концентрации глутамина в сыворотке приводит к длительному нарушению биосинтетических реакций в гепатоцитах, к аномальной митохондриальной функции клеток печени, повреждению липопротеинового метаболизма и секреции, что и обуславливает побочные эффекты со стороны печени после применения АСП [3]. Второй причиной, приводящей к нарушению функции печени, является

клинически значимая гипергаммониемия [27]. Результатом печеночного повреждения является прямое повреждение гепатоцитов (повышение активности ферментов печени), холестатическое повреждение (повышение щелочной фосфатазы и билирубина) и нарушение синтетических функций (снижение антитромбина III (АТIII), фибриногена, альбумина с повышением холестерина, фосфолипидов и триглицеридов).

Большинство протоколов не требует коррекции дозы АСП, хотя у подростков и молодых взрослых иногда требуется редукция дозы. По некоторым данным, использование L-карнитина и витаминов группы В улучшает состояние при тяжелом поражении печени и может рассматриваться в качестве сопроводительной терапии для предотвращения или снижения серьезных побочных эффектов пэгаспаргазы [28].

Стандартной терапии для пациентов с гипергаммониемией, вызванной АСП, не существует. Сообщалось о лечении диетой с пониженным потреблением белка, лактулозой, бензойной кислотой, аргинином и фенилбутиратом натрия, однако скудные данные об этих методах не позволяют судить об эффективности подобной терапии [2, 29, 30].

Коагулологические нарушения

Применение АСП может способствовать нарушению физиологического баланса между гемостатическим и антикоагулянтным путями гемостаза – истощаются запасы фибриногена и других гемостатических белков и факторов свертывания, также имеет место приобретенный дефицит АТIII. Предполагается, что воздействие АСП приводит к усилению регуляции тканевого фактора посредством активации лейкоцитов и/или эндотелия, что в конечном итоге ведет к повышенному потреблению гемостатических белков [31].

В связи с тем, что АСП приводит к снижению концентрации L-аспарагина и L-глутамината, замедляются белково-синтетические процессы в печени, а это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза плазминогена, протеинов С и S, АТIII [3]. Установлено, что снижение уровня фибриногена связано в первую очередь со снижением его синтеза, а не с ускоренным катаболизмом или утилизацией [32]. Частота коагулологических расстройств составляет 5% у детей и 34% у взрослых; риск венозных тромбозов нарастает с возрастом, достигая высокого уровня к 10 годам и становясь чрезвычайно высоким после 30 лет [2, 13].

Тромбоз глубоких вен – грозное осложнение, которое может возникнуть на фоне терапии препаратами АСП. Большинство тромботических осложнений, связанных с АСП, возникают во время индукции, что может быть связано с сопутствующей терапией

глюкокортикостероидами (ГКС) (риск возникновения тромбоза при приеме дексаметазона (1,4%) значительно ниже, чем при использовании преднизолона (10,4%)) [3], имплантацией центрального венозного катетера длительного стояния, а также самим лейкозом. У некоторых пациентов к развитию тромбоза может привести наличие дополнительных факторов риска, включающих тромбофилию, сепсис, ожирение [31].

В целях снижения вероятности развития нарушений гемостаза рекомендован контроль уровня фибриногена и АТIII на 3-й день после каждого введения препарата, затем 1 раз/нед в течение 3 нед [33]. Мониторинг позволяет своевременно осуществлять введение АТIII и концентрата фибриногена по мере необходимости [28]. Профилактика тромбоза глубоких вен предусматривает мониторинг коагуляционных расстройств, исключение тромбофилии и в случае необходимости введение АТIII и низкомолекулярных гепаринов [3].

Гипертриглицеридемия

В современных протоколах терапии ОЛП введение АСП нередко совпадает с приемом ГКС. Эти препараты индуцируют изменения липидного состава сыворотки крови, что приводит к гипертриглицеридемии (> 1000 мг/дл). ГКС увеличивают синтез триглицеридов, вызывают мобилизацию жирных кислот и активируют липопротеинлипазу – фермент, необходимый для гидролиза триглицеридов. АСП, напротив, ингибирует липопротеинлипазу. Следовательно, когда ГКС и АСП вводятся вместе, триглицериды быстро образуются, но не выводятся. У здоровых детей гипертриглицеридемия – редкое явление (частота составляет 0,2%), но на фоне совместного применения АСП и ГКС риск ее развития увеличивается до 4–19%. Как правило, повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови происходит с 7-й по 8-ю неделю после сочетанного приема L-АСП и гормональных препаратов, при этом пегилированная форма вызывает в 4,5 раза более выраженное повышение по сравнению с нативной АСП. Существует взаимосвязь между гипертриглицеридемией и риском развития ААП, но при этом нет четкой ассоциации с критическим уровнем гипертриглицеридемии [3].

Гипергликемия

Молекула инсулина включает 3 молекулы аспарагина, поэтому АСП может ингибировать синтез инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, вызывая транзиторную гипергликемию. Гипергликемия обычно возникает на 5–10-й день после начала лечения АСП [34, 35].

Следует отметить, что сопутствующая терапия ГКС может способствовать возникновению гипергли-

кемии, поэтому такое нежелательное явление наблюдается преимущественно во время индукционной фазы лечения и обычно проходит в течение 2–4 нед [24].

АСП способствует снижению секреции инсулина и изменению функции инсулиновых рецепторов примерно у 10% пациентов. При назначении АСП совместно с ГКС гипергликемия возникает в 2,5–23% случаев. Помимо транзиторной непереносимости глюкозы в редких случаях развивается панкреатический диабет с ААП, требующий инсулинотерапии в острой фазе [34, 35].

Нейротоксичность

Нейротоксичность, вызванная АСП, может проявляться внутримозговым кровоизлиянием, тромбозом, отеком паренхимы. Наиболее распространенным осложнением является тромбоз венозных синусов, возникающий в 3–15% случаев, а частота кровоизлияния в мозг составляет примерно 2%. Опасной для жизни является токсическая лейкоэнцефалопатия, вызванная повреждением белого вещества. Она проявляется нарушением личности и памяти в легких случаях, комой и смертью мозга – в тяжелых [2, 29, 30].

Механизм нейротоксичности АСП может быть связан с повышением уровня аммиака в плазме вследствие выделения его как продукта реакции при гидролизе аспарагина и глутамина. Чрезмерная стимуляция рецептора NMDA (N-метил-D-аспартата) может вызвать гибель нейронов ЦНС в результате большого внутриклеточного притока кальция и апоптоза [30]. Изолированно гипераммониемия обычно не приводит к появлению симптомов, определенную роль играет снижение экспрессии белков-переносчиков глутамина. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) – один из видов энцефалопатий, наблюдаемый у пациентов с ОЛЛ. Большинство зарегистрированных случаев PRES-синдрома возникают во время индукционной терапии, что также может быть связано с сопутствующей терапией ГКС, которые вызывают гипертонию, лежащую в основе патогенеза этого состояния. В большинстве случаев PRES-синдром проходит без серьезных осложнений [2].

Диагностика нейротоксичности остается сложной из-за неспецифичности симптомов, которые могут быть результатом воздействия широкого спектра химиотерапевтических препаратов при лечении ОЛЛ.

Миелосупрессия

АСП сама по себе обычно не считается миелосупрессивным агентом, но она может вызывать миелосупрессию напрямую или косвенно, изменяя миелосупрессивные эффекты других агентов, таких

как метотрексат или 6-меркаптопурин. В отчете о пациентах детского возраста (< 10 лет) с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу 05-01 Консорциума DFCl ALL, было продемонстрировано усиление миелосупрессии во время длительной терапии (30 нед) АСП на этапе консолидации. Большой процент пациентов нуждался в снижении дозы метотрексата и/или 6-меркаптопурина во время консолидации по сравнению с поддерживающим этапом лечения (24% против 9% соответственно), что предполагает миелосупрессивную роль АСП. Для управления миелосупрессией, связанной с АСП во время консолидации, может использоваться снижение дозы одновременно вводимых миелосупрессивных агентов [2].

Остеонекроз

Остеонекроз является серьезным осложнением терапии ОЛЛ. Для него характерны сильная боль и ограничение подвижности, что в конечном итоге приводит к деструкции суставов и значительной долгосрочной заболеваемости. К факторам риска развития остеонекроза относят совместное применение АСП и ГКС, которые вызывают гипертонию и влияют на липидный обмен (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия), что приводит к изменению структуры костной ткани. На риск остеонекроза могут дополнительно влиять инфекции кровотока и генетические факторы. Поражение нескольких суставов является отражением тяжелого остеонекроза.

Патогенез остеонекроза у пациентов с ОЛЛ до конца не изучен. Вероятнее всего, он вызван временным или постоянным нарушением кровоснабжения костной ткани из-за интра- и экстракраниальной облитерации артерии, что еще больше усугубляется глюкокортикоидной артериопатией и прямыми неблагоприятными эффектами противолейкозных препаратов на ремоделирование кости. Микротромбы и липидные эмболы вызывают интракраниальную облитерацию. Пролиферация липоцитов и накопление липидов в остеобластах и остеоцитах вызывают синдром внутрикостного компартмента (экстракраниальная облитерация). Оба механизма дополнительно запускают внутрисосудистое свертывание. Чаще поражаются тазобедренные, коленные и плечевые суставы.

Частота развития остеонекроза в детской популяции составляет около 3–4%, при этом у детей старше 14 лет вероятность такого осложнения выше (12–15%), а у взрослых может достигать 45%.

Большинство пациентов с тяжелым остеонекрозом продолжают испытывать симптомы спустя годы после выявления этого осложнения. В исследовании NOPHO возраст и поражение нескольких суставов являются факторами риска развития тяжелого остеонекроза. Некоторые данные свидетель-

ствуют о том, что подростки и молодые взрослые (16–20 лет) находятся в группе особого риска. Пол считается еще одним важным фактором риска у подростков: девочки младше 15 лет и мальчики 15 лет и старше подвержены наибольшему риску развития остеонекроза. Показано, что длительное воздействие гипертриглицеридемии или гиперхолестеринемии было связано с повышенным риском остеонекроза [13, 26, 28].

Появляется все больше доказательств того, что одновременное и/или интенсивное использование АСП связано с повышенным риском остеонекроза за счет косвенных эффектов, влияющих на фармакокинетику ГКС (например, низкий клиренс дексаметазона) и усугубляющих гиперлипидемию. Консорциум DFCI ALL сообщил о повышении риска развития остеонекроза у пациентов, лечившихся по протоколам на основе ПЭГ-АСП, по сравнению с пациентами, лечившимися в более ранних исследованиях с нативной АСП *E. coli* (24% против 5%, оба с параллельным применением ГКС). В исследованиях St. Jude Total Therapy XV и XVI было продемонстрировано, что лекарственная форма АСП (ПЭГ-АСП больше, чем нативная АСП) влияла на гипертриглицеридемию [13, 20].

При проведении полногеномного секвенирования установлена ассоциация остеонекроза у детей с ОЛЛ с наследственными полиморфизмами генов в регионе рецепторов глутамата. Последующее исследование у детей с остеонекрозом младше 10 лет продемонстрировало повышение однонуклеотидных полиморфизмов в мезенхимальных стволовых клетках, рецепторах глутамата и регуляторах адипогенеза [13]. Основные механизмы, имеющие значение для развития остеонекроза, включая генетические факторы риска, могут различаться в разных возрастных группах [36].

Пациенты с ОЛЛ должны регулярно наблюдаться в течение не менее 5 лет от постановки диагноза и обследоваться при появлении жалоб на костные боли (магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов дает самую раннюю информацию о наличии поражения костной ткани) на предмет развития остеонекроза.

Заключение по обзору литературы

Таким образом, пэгаспарагаза является чрезвычайно важным элементом терапевтических педиатрических протоколов как для впервые диагностированного ОЛЛ, так и для его рецидивов. Вследствие высокой терапевтической значимости пэгаспарагазы и ее широкого применения необходимо быть детально осведомленным о вероятных вариантах токсичности и средствах ее преодоления, что способствует повышению показателей выживаемости и препятствует развитию отсроченной инвалидизации пациентов, перенесших терапию ОЛЛ.

Областью текущих и будущих исследований является поиск новых лекарственных форм АСП со сниженной токсичностью и установление генетических механизмов, влияющих на токсичность препаратов и их дозирование.

Применение пэгаспарагазы в реальной клинической практике: анализ токсичности препарата при его применении в первой линии терапии острого лимфобластного лейкоза

Целью данного исследования явился объективный анализ токсичности пэгаспарагазы в первой линии терапии у пациентов с ОЛЛ, получавших химиотерапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015 в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». Исследование одобрено независимым этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 92 первичных пациента в возрасте от 1 года до 18 лет, поступивших в отделение онкогематологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» за период с февраля 2023 г. по октябрь 2024 г. и получавших программную химиотерапию в соответствии с протоколом кооперативной группы «Москва–Берлин» по исследованию ОЛЛ у детей ОЛЛ-MB 2015. Данный протокол предназначен для лечения детей и взрослых с первичным ОЛЛ в возрасте от 1 года до 50 лет. Лечение состоит из индукционной терапии, трехэтапной консолидации и поддерживающей терапии. Индукция ремиссии предполагала ежедневный прием/введение дексаметазона в суточной дозе 6 мг/м² с постепенной отменой после 28-го дня терапии, однократную инфузию ПЭГ-АСП в дозе 1000 Ед/м² на 3–5-е сутки индукции, внутривенные болюсные еженедельные введения винкристина в дозе 1,5 мг/м² (№5), однократное введение даунорубицина в дозе 45 мг/м² для больных стандартной группы риска и повторное введение даунорубицина в такой же дозе на 22-е сутки терапии для пациентов промежуточной группы риска, 6 еженедельных интратекальных введений триплета (метотрексат, цитарабин, преднизолон) в возрастной дозировке. Пациенты группы стандартного риска в случае обнаружения ≥ 10% бластных клеток в костном мозге на 15-е сутки индукции также получали второе введение даунорубицина на 22-й день терапии. Каждый из этапов консоли-

дании представлял собой 6-недельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями метотрексата и L-АСП (в случае применения пэгаспаргазы она вводилась внутривенно в дозе 1000 Ед/м² 1 раз в 2 нед, 3 раза на протяжении одной консолидации) с последующей 2-недельной реиндукцией (дексаметазон + винкристин + эндолюмбальное введение 3 препаратов).

Для анализа были использованы актуальные истории болезни пациентов, данные электронных медицинских карт, результаты лабораторных и инструментальных обследований, архивные истории болезни. Анализ носил проспективно-ретроспективный характер, поскольку часть пациентов продолжают получать химиотерапию в настоящее время.

Из общего числа ($n = 92$) 88 пациентам был диагностирован ОЛЛ, также в анализ включены 2 пациента с билинейным лейкозом (mixed phenotype acute leukemia, MPAL) и еще 2 пациента с Т-лимфобластной лимфомой. Пациенты с ОЛЛ и MPAL ($n = 90$) получали терапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015, 2 пациента с лимфобластной лимфомой – в соответствии с протоколом LBL 2018. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of the studied patients

Параметр Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
1–3 (< 3)	10 (10,9)
3–7 ($\geq 3 < 7$)	35 (38)
7–10 ($\geq 7 < 10$)	17 (18,5)
10–18 (≥ 10)	30 (32,6)
Исходный лейкоцитоз, $\times 10^9/л$: Initial WBC count, $\times 10^9/L$:	
< 30	60 (65,2)
30–50	13 (14,1)
50–100	4 (4,4)
> 100	15 (16,3)
Имунофенотип: Immunophenotype:	
BI	1 (1,1)
BII	67 (72,8)
BIII	7 (7,6)
BIV	1 (1,1)
TII	4 (4,3)
TIII	10 (10,9)
MPAL	2 (2,2)
Терапевтические группы: Treatment groups:	
A	19 (20,7)
B	15 (16,3)
C	4 (4,3)
D	6 (6,5)
F	5 (5,4)
1221-SRG	18 (19,6)
1221-ImRG	10 (10,9)
T-LR	5 (5,4)
T-ImR	8 (8,7)
Другое: протокол LBL-2018 Other: the LBL-2018 treatment protocol	2 (2,2)
Препараты АСП: Asparaginase medicines:	
АСП + пэгаспаргаза asparaginase + pegaspargase	18
только пэгаспаргаза pegaspargase only	74

По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 1 до 3 лет (< 3 лет) было 10 (10,9%), от 3 до 7 лет ($\geq 3 < 7$ лет) – 35 (38%), от 7 до 10 лет ($\geq 7 < 10$ лет) – 17 (18,5%), старше 10 лет (≥ 10 лет) – 30 (32,6%).

Исходный лейкоцитоз у 60 (65,2%) пациентов составил менее $30,0 \times 10^9/л$, у 13 (14,1%) – от $30,0 \times 10^9/л$ до $50,0 \times 10^9/л$, у 4 (4,4%) – от $50,0 \times 10^9/л$ до $100,0 \times 10^9/л$, у 15 (16,3%) – более $100,0 \times 10^9/л$.

По результатам проточной цитометрии большинство пациентов (82,6%) имели В-линейный иммунофенотип: BI – 1 (1,3%), BII – 67 (88,2%), BIII – 7 (9,2%), BIV – 1 (1,3%). Среди Т-линейных (15,2%) иммунологический вариант TII установлен у 4 (28,5%) пациентов и TIII – у 10 (71,5%). У 2 (2,2%) пациентов бластный регион был представлен 2 популяциями (MPAL): иммунофенотип клеток I популяции соответствовал ОЛЛ, II популяции – острому миелоидному лейкозу.

На основании установленных протоколом ALL-MB 2015 критериев стратификации 19 (20,7%) пациентов были отнесены к терапевтической группе А, 15 (16,3%) – к группе В, 4 (4,3%) – к группе С, 6 (6,5%) – к группе D, 5 (5,4%) – к группе F, 18 (19,6%) – к группе 1221-SRG, 10 (10,9%) – к группе 1221-ImRG, 5 (5,4%) – к группе T-LR, 8 (8,7%) – к группе T-ImR. Два (2,2%) пациента получали терапию в соответствии с протоколом LBL-2018.

С февраля по сентябрь 2023 г. все наблюдаемые пациенты на этапе консолидации еженедельно получали препарат нативной L-АСП. В сентябре 2023 г. использование нативной L-АСП прекратилось, в связи с чем с 13.09.2023 все пациенты, получавшие терапию в рамках протокола ALL-MB 2015, начали принимать пэгаспаргазу не только на индукции, но и на последующих этапах консолидации. Таким образом, среди проанализированных пациентов 74 (80,4%) ребенка получили только пэгаспаргазу, 18 (19,6%) – две лекарственные формы АСП, среди которых 2 ребенка получили пэгаспаргазу однократно – только на этапе индукции, а оставшиеся 16 детей на этапе постиндукционной терапии изначально получали нативную L-АСП, а затем перешли на терапию пэгаспаргазой.

В рамках исследования проводились анализ токсичности препарата пэгаспаргаза (гепатотоксические реакции, коагулопатии, нарушения жирового обмена, панкреатотоксичность, нейротоксичность, иммунопатологические реакции) и оценка выраженности осложнений. Для оценки степени тяжести токсических осложнений использовалась шкала токсичности NCI CTCAE v5.0.

Оценка степени токсичности проводилась по следующим критериям:

- Иммунопатологические реакции:

I степень – кожная реакция (крапивница, зуд);

II степень – отек Квинке, першение в горле, боль в животе, тошнота, рвота, кашель, диспноэ (ГКС);

III степень – шок, бронхоспазм, ларингоспазм (ГКС, инсуффляция кислорода, адреналин);

IV степень – остановка сердца или дыхания.

- Панкреатотоксичность оценивалась выраженностью гипермилаземии.

Уровень амилазы:

I степень – ≥ 100 –150 Ед/л;

II степень – ≥ 150 –200 Ед/л;

III степень – ≥ 200 –500 Ед/л;

IV степень – ≥ 500 Ед/л.

- Нарушение жирового обмена определялось степенью триглицеридемии.

Уровень триглицеридов:

I степень – 1,71–3,42 ммоль/л;

II степень – $\geq 3,42$ –5,7 ммоль/л;

III степень – $\geq 5,7$ –11,4 ммоль/л;

IV степень – $> 11,4$ ммоль/л.

- Гипергликемия определялась уровнем глюкозы.

Уровень глюкозы:

I степень – 6,1–8,9 ммоль/л;

II степень – $\geq 8,9$ –13,9 ммоль/л;

III степень – $\geq 13,9$ –27,8 ммоль/л;

IV степень – $\geq 27,8$ ммоль/л или кетоацидоз.

- Гепатотоксичность оценивалась по степени гипопотеинемии и гипоальбуминемии, а также гиперферментемии и гипербилирубинемии (таблица 2).

- Коагулопатия оценивалась по глубине гипофибриногенемии.

Уровень фибриногена:

I степень – $> 1,6$ г/л;

II степень – 1,2–1,6 г/л;

III степень – 0,51–1,19 г/л;

IV степень – $\leq 0,5$ г/л.

- Тромбозы:

I степень – асимптоматичный тромбоз (случайная находка) или тромбоз поверхностных вен, не требующий медицинского вмешательства;

II степень – симптоматичный тромбоз глубоких вен, требующий антикоагулянтной терапии;

III степень – тяжелый тромбоз глубоких вен, требующий комбинированного медицинского вмешательства (антикоагулянтная терапия, химиотерапия, стентирование и др.);

IV степень – угрожающий жизни тромбоз глубоких вен, требующий ургентного мультимодального медицинского вмешательства (антикоагулянтная терапия, лизис, тромбэктомия и др.);

V степень – смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализированы 92 пациента, получивших пэгаспаргазу в составе противолейкемической терапии первой линии. Таблица 3 демонстрирует установленные варианты токсичности пэгаспаргазы в общей группе пациентов.

Иммунопатологические реакции развились у 31 (33,7%) пациента. Нетяжелые аллергические реакции II степени встречались чаще в группе пациентов, получивших нативную L-АСП + пэгаспаргаза (16,7% против 9,5%), отчетливое увеличение тяжести аллергических реакций (III степени) отмечено в группе пациентов, получивших терапию пэгаспаргазой (20,3% против 5,6%). Суммарно иммунопатологические реакции всех степеней также имели место чаще в группе пэгаспаргазы по сравнению с группой терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза (35,1% против 27,8%) (таблица 4).

Таблица 3
Токсичность пэгаспаргазы в общей группе пациентов

Table 3
Pegaspargase toxicity in the entire cohort

Проявление токсичности Toxicity	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	85 (92,4)
Коагулопатия (гипофибриногенемия) Coagulopathy (hypofibrinogenemia)	81 (88,0)
Нарушение жирового обмена Impaired lipid metabolism	3 (3,3)
Панкреатотоксичность Pancreatic toxicity	14 (15,2)
Гипергликемия Hyperglycemia	15 (16,3)
Тромбозы Thrombosis	3 (3,3)
Нейротоксичность Neurotoxicity	3 (3,3)
Иммунопатологические реакции Immunopathological reactions	31 (33,7)

Таблица 2
Степени гепатотоксичности

Table 2
Hepatotoxicity grading

Степень Grade	Уровень альбумина, г/л Albumin levels, g/L	Уровень АЛТ/АСТ, Ед/л ALT/AST levels, U/L	Уровень билирубина, мкмоль/л Bilirubin levels, μ mol/l
I	> 30	41–100	21–30
II	20–30	101–200	31–60
III	< 20	201–800	61–200
IV		> 800	> 200

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.
Notes. ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase.

Необходимость отказа от дальнейшего введения пэгаспаргазы возникла у 17 (54,8%) пациентов, получивших только данный препарат: у 13 пациентов с иммунопатологической реакцией III степени, у 3 – II степени, у 1 – I степени (в связи с ААП).

Пациенты, получавшие ранее нативную L-АСП, при наличии иммунопатологических реакций ($n = 5$) переводились на пэгаспаргазу и в дальнейшем не нуждались в ее отмене: введения препарата были пролонгированы до 6–12 ч с использованием премедикации ГКС (2–4 мг/кг).

Измерение концентрации АСП в сыворотке выполнено у 17 (23%) из 74 пациентов с аллергической реакцией, из них нулевой уровень концентрации установлен в 13 (76,5%) случаях. У 2 пациентов с терапевтическими концентрациями АСП отмечалась только местная иммунопатологическая реакция (I степень). Еще 2 пациента с ненулевым уровнем активности АСП в сыворотке имели II степень тяжести реакции, при этом концентрация АСП в сыворотке на 8-й день после введения пэгаспаргазы была снижена в обоих случаях (45 МЕ/л у одного и 51МЕ/л у другого ребенка).

ААП зарегистрирован у 14 (15,2%) пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (медиана возраста составила 9,5 лет). При анализе возрастного аспекта не было отмечено нарастания частоты этого осложнения в подростковом возрасте: пациенты равномерно распределились в возрастном диапазоне от 1 до 10 лет (7 пациентов: 2, 3, 4, 4, 6, 6, 9 лет) и от 10 до 17 лет (7 пациентов: 10, 11, 12, 12, 12, 15, 17 лет). В большинстве случаев тяжелая панкреатотоксичность развивалась на раннем этапе индукционной терапии ($n = 9$; 64,3%), а не по мере нарастания кратности введения препарата.

Таблица 4
Имунопатологические реакции в общей группе пациентов

Table 4
Immunopathological reactions in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	1 (5,6)	4 (5,4)	5 (5,4)
II	3 (16,7)	7 (9,5)	10 (10,9)
III	1 (5,6)	15 (20,3)	16 (17,4)
IV	0	0	0
Итого Total	5 (27,8)	26 (35,1)	31 (33,7)

Таблица 5
ААП в общей группе пациентов

Table 5
Asparaginase-associated pancreatitis in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	3 (4,1)	3 (3,3)
II	0	0	0
III	0	4 (5,4)	4 (4,3)
IV	0	7 (9,5)	7 (7,6)
Итого Total	0	14 (18,9)	14 (15,2)

ААП не был зарегистрирован ни у одного пациента из группы терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза; все случаи отмечены в группе пациентов, получивших пэгаспаргазу. Подавляющее большинство случаев ААП протекало в тяжелой форме: только у 3 (21%) пациентов отмечена I степень тяжести, а у 11 (79%) – III–IV степень тяжести (таблица 5).

Необходимость прерывания специфической химиотерапии вследствие панкреатотоксичности возникла у 10 (71%) пациентов: у 3 – III степени, у 7 – IV степени тяжести. Одному из 7 пациентов с IV степенью панкреатотоксичности (установлена на основании показателей ферментов в крови) терапия пэгаспаргазой была возобновлена после полного восстановления клинико-лабораторной картины в связи с отсутствием значимых изменений размеров и структуры поджелудочной железы на фоне гипермилаземии.

Отказаться от дальнейшего введения пэгаспаргазы пришлось у 7 (50%) пациентов, из них 1 – с III степенью, 6 – с IV степенью тяжести.

Самым частым осложнением терапии АСП в обеих группах пациентов явилась печеночная дисфункция, она зарегистрирована у 85 (92,4%) пациентов. При этом на фоне терапии пэгаспаргазой гепатотоксичность носила более легкий характер (I и II степень у 44,6% против 27,8% в группе нативной L-АСП + пэгаспаргазы), в то время как в группе терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза преобладала более тяжелая гепатотоксичность: печеночная дисфункция III и IV степени отмечена у 66,6% против 47,3% в группе пэгаспаргазы (таблица 6).

Гепатотоксичность носила транзиторный характер и не требовала отмены терапии АСП. Пациенты получали терапию гепатотропными препаратами.

С высокой частотой в анализируемой группе пациентов определялись нарушения коагуляционного гомеостаза, они выявлены в 81 (88%) случае. В целом коагуляционные расстройства чаще выявлялись в группе нативной L-АСП + пэгаспаргаза (94,4% против 86,5%), но тяжелые (III и IV степени) расстройства одинаково часто встречались в обеих группах. Уровень АТIII определен у 24 (29,6%) пациентов, из них у 22 (91,7%) было выявлено значимое снижение этого показателя. В соответствии с клинико-лабораторной картиной 50 (61,7%) пациентам проводилась коррекция свежезамороженной плазмой, 3 (3,7%) ребенка дополнительно получили препарат АТIII (таблица 7).

Тромботические осложнения отмечены у 3 (3,3%) пациентов из группы терапии пэгаспаргазой (таблица 8). Локализация тромбозов у всех пациентов имела отношение к области стояния центрального венозного катетера: тромбозы локализовались в верхних конечностях и были классифицированы как тромбоз глубоких вен, связанный с катетеризацией центральных вен. Следует отметить, что в нашем отделении с 2006 г. всем пациентам с первичным ОЛЛ перед началом специфической химиотерапии имплантируются центральные венозные системы.

Таблица 6
Гепатотоксичность в общей группе пациентов

Table 6
Hepatotoxicity in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	1 (5,6)	17 (23)	18 (19,6)
II	4 (22,2)	16 (21,6)	20 (21,7)
III	8 (44,4)	25 (33,8)	33 (35,9)
IV	4 (22,2)	10 (13,5)	14 (15,2)
Итого Total	17 (94,4)	68 (91,9)	85 (92,4)

Таблица 7
Коагулопатия в общей группе пациентов

Table 7
Coagulopathy in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	0	0	0
II	1 (5,6)	4 (5,4)	5 (5,4)
III	11 (61,1)	49 (66,2)	60 (65,2)
IV	5 (27,8)	11 (14,9)	16 (17,4)
Итого Total	17 (94,4)	64 (86,5)	81 (88)

Таблица 8
Тромбозы в общей группе пациентов

Table 8
Thrombosis in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	0	0	0
II	0	0	0
III	0	3 (4,1)	3 (3,3)
IV	0	0	0
Итого Total	0	3 (4,1)	3 (3,3)

Уровень фибриногена определялся у всех пациентов с тромбозом, из них в 2 случаях выявлено снижение фибриногена III степени (0,66–1,66 г/л), в 1 случае – повышение (до 6,33 г/л). АТIII определялся у 2 пациентов, у обоих было выявлено снижение, минимально до 25%.

К сожалению, исследование показателей жирового обмена не выполнялось систематически. Впервые исследование триглицеридов проведено по поводу хилезной сыворотки. Поэтому представленные данные не отражают истинной частоты этого осложнения, но демонстрируют потенциальную тяжесть нарушений липидного обмена и их влияние на комплаентность (таблица 9): максимальный уровень установленной гипертриглицеридемии достигал 19,9 ммоль/л (превышал верхнюю границу возрастной нормы в 12 раз); необходимость перерыва в терапии возникла у 2 пациентов, при этом обратное развитие гипертриглицеридемии происходило очень медленно (от 7 до 14 дней).

Нередким осложнением являлась гипергликемия, выявленная у 15 (16,3%) пациентов (таблица 10).

Для пациентов, получавших нативную L-АСП + пэгаспаргаза, была характерна нетяжелая гипергликемия. Случаи тяжелой гипергликемии (III степени)

отмечены только в группе терапии пэгаспаргазой, и они потребовали проведения инсулинотерапии.

В группе терапии пэгаспаргазой имели место 3 (4,1%) случая нейротоксичности (4,1%). Осложнение возникло у 1 ребенка 4 лет и 2 подростков в возрасте 15 и 17 лет. Клинические проявления в первом случае характеризовались развитием генерализованного судорожного приступа; во втором – повторными эпизодами сомнолентности, очаговой неврологической симптоматики и правостороннего гемипареза; в последнем – выраженной цефалгией и тошнотой. У всех пациентов по данным МРТ отмечались признаки лейкоэнцефалопатии, но ни в одном случае не было классических МРТ-признаков PRES-синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ продемонстрировал высокую частоту АСП-ассоциированной токсичности: у 91 (98,9%) из 92 пациентов, включенных в наше исследование, отмечался, по крайней мере, один из видов нежелательных явлений.

Самым частым осложнением была печеночная токсичность (92,4%) с гиперферментемией и нарушением белково-синтетической функции печени, включая гипофибриногеномию (88%), что отличалось от данных литературы, в соответствии с которыми подобный вид токсичности встречается намного реже (30–60%) [2, 15, 21, 32]. В нашей группе пациентов преобладала III степень гепатотоксичности ($n = 33$; 35,9% среди всех пациентов), реже имели место II и I степени (21,7% и 19,6% соответственно). Тяжелая IV степень токсичности отмечалась у 14 (15,2%) пациентов.

Среди коагулопатий превалировала III степень токсичности (74,1%), она зарегистрирована у

60 (65,2%) пациентов. Эти данные коррелировали с частотой и тяжестью печеночной дисфункции, отражая глубину нарушения протеинового синтеза. Сопроводительная терапия обычно требовалась при развитии токсичности III–IV степени. В зависимости от имевшихся лабораторных изменений проводилась гепатопротекторная, дезинтоксикационная, заместительная (альбумин) терапия. У пациентов с коагулопатией в 62% случаев требовалась коррекция свежезамороженной плазмой.

В рамках оценки коагулопатии уровень АТIII определялся у 24 (29,6%) из 81 пациента, из них у 22 (23,9% среди всех проанализированных пациентов) было выявлено снижение этого показателя.

У 3 (3,3%) пациентов возникли тромбозы в верхних конечностях, ассоциированные с катетеризацией центральных вен. Частота тромботических осложнений соответствует литературным данным [31]. Уровень фибриногена определялся у всех пациентов с тромботическими явлениями, в 2 случаях выявлено значимое снижение его уровня (0,66–1,66 г/л), а в 1 – повышение (до 6,33 г/л). У 2 пациентов проведено определение уровня АТIII, которое в обоих случаях установило его снижение до 25%. У всех пациентов с тромбозами выполнено генетическое обследование на тромбофилию, которое не установило генетического базиса коагулологических расстройств.

Среди осложнений, требующих отказа от дальнейшего применения пэгаспаргазы, лидировали иммунопатологические реакции и острый токсический панкреатит.

Частота иммунопатологических реакций оказалась выше ожидаемой: по данным литературы, после введения ПЭГ-АСП реакции гиперчувствительности встречаются в 3–24% случаев [24], среди наблюдаемых

Таблица 9
Нарушение жирового обмена в общей группе пациентов

Table 9
Impaired lipid metabolism in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	1 (1,4)	1 (1,1)
II	0	0	0
III	0	1 (1,4)	1 (1,1)
IV	1 (5,6)	0	1 (1,1)
Итого Total	1 (5,6)	2 (2,7)	3 (3,3)

Таблица 10
Гипергликемия в общей группе пациентов

Table 10
Hyperglycemia in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	3 (4,1)	3 (3,3)
II	4 (22,2)	6 (8,1)	10 (10,9)
III	0	2 (2,7)	2 (2,2)
IV	0	0	0
Итого Total	4 (22,2)	11 (14,9)	15 (16,3)

нами пациентов аллергические реакции возникли у 34,1%. Ни у одного пациента не было зарегистрировано аллергической реакции на этапе индукции ремиссии. Как правило, иммунопатологические реакции развивались по мере нарастания кратности введения, начиная со 2-го ($n = 23$; 74,2%) или 3-го ($n = 8$; 25,8%) введения пэгаспаргазы.

Пациенты, получавшие ранее нативную L-АСП ($n = 5$), имели разные степени тяжести иммунопатологических реакций (от 1 до 3), но при этом смогли продолжить терапию пэгаспаргазой; последующие введения были пролонгированными до 6–12 ч и проводились с премедикацией ГКС 2–4 мг/кг. Такая тактика была связана с удовлетворительной переносимостью последующих введений без развития угрожающих жизни осложнений.

Среди пациентов, получавших только ПЭГ-АСП ($n = 26$), отмечены более тяжелые иммунопатологические реакции: преобладала гиперчувствительность III степени ($n = 15$; 57,7%) по сравнению с пациентами, получившими нативную L-АСП ($n = 5$), у которых чаще встречалась II степень токсичности. При аллергических реакциях необходимость отказа от дальнейшего введения пэгаспаргазы возникла у 17 пациентов (54,8% случаев развития реакции гиперчувствительности; 18,5% среди всех пациентов): у 13 – с реакцией III степени, у 3 – II степени, у 1 – I степени (в связи с ААП).

Таким образом, несмотря на имеющиеся в литературе данные [2, 13, 21], в нашей группе пациентов предшествовавшая терапия нативной L-АСП не привела к повышению риска реакций гиперчувствительности и их тяжести. Более того, аллергические реакции на нативную АСП не исключали дальнейшей терапии пэгаспаргазой, что позволило провести химиотерапию в полном объеме и оптимизировало прогноз.

Среди пациентов с аллергической реакцией на пэгаспаргазу ($n = 31$) концентрация АСП определена в 17 (54,8%) случаях, из них нулевой уровень концентрации установлен у 13 (76,5%) пациентов. В 2 случаях с терапевтическими концентрациями АСП отмечалась только местная реакция (I степень). Другие 2 пациента с ненулевым уровнем концентрации имели II степень, при этом уровень АСП в сыворотке крови на 8-й день после введения был снижен (45 МЕ/л и 51 МЕ/л).

Среди всех пациентов, у которых определялись концентрации, нулевые встречались только при клинически выраженной гиперчувствительности. Таким образом, не зарегистрировано скрытой инактивации АСП.

Панкреатотоксичность (гиперамилаземия) отмечалась у 15,2% пациентов, что превышает частоту этого осложнения, по данным литературы: риск ААП, связанного с введением пэгаспаргазы, достигает 5,9%, после нативной L-АСП – 2–18% [13, 26].

Панкреатотоксичность не отмечена ни у одного пациента из группы нативной L-АСП + пэгаспаргаза, хотя, в соответствии с литературными данными, частота этого осложнения выше в группе нативной АСП. Примечательным оказалось и то, что тяжелая панкреатотоксичность развивалась не по мере нарастания кратности введения препарата [3], а на раннем этапе индукционной терапии ($n = 9$; 64,3%). У остальных 5 пациентов панкреатит развился после 3–7-го введений пэгаспаргазы. По завершении этапа консолидации II подобного осложнения среди наблюдаемых нами пациентов не возникало. Кроме того, в нашей группе пациентов не было отмечено связи этого осложнения с более старшим возрастом пациентов [26]: случаи ААП одинаково часто встречались во всех возрастных группах.

Отмена дальнейшей терапии пэгаспаргазой потребовалась в половине случаев ($n = 7$) тяжелой панкреатотоксичности, среди которых у 1 (1,1%) имела место III степень, у 6 (6,5%) – IV степень.

Нарушения жирового обмена оценивались по уровню триглицеридов, которые были определены только у пациентов с хилезом сыворотки по данным биохимического анализа. Этим обусловлена более низкая частота данного расстройства по сравнению с данными литературы (11–47% [13]), поскольку определенная часть гипертриглицеридемий осталась недиагностированной. Среди выявленных нарушений жирового обмена отмечались I, III и IV степени токсичности. При III и IV степени требовался перерыв в химиотерапии до стабилизации уровня триглицеридов (от 7 до 14 дней). Важно отметить, что гипертриглицеридемия у наших пациентов дебютировала на консолидирующих этапах терапии, что исключает синергизм ГКС и АСП в отношении расстройств липидного обмена.

Нередко встречалась гипергликемия (16,3%), что совпадает с результатами других исследований (2,5–23% [2, 13]). У всех пациентов данное осложнение отмечалось на этапе индукции, что подтверждает синергизм ГКС в развитии данного осложнения. Преобладала гипергликемия II степени ($n = 10$). Третья степень гипергликемии, требующая введения инсулина, отмечалась у 2 пациентов (13,3% среди всех случаев гипергликемии и 2,2% среди всех пациентов).

Нейротоксичность диагностирована у 3 (3,3%) пациентов. У всех по данным МРТ отмечались признаки лейкоэнцефалопатии, но ни в одном случае не было зарегистрировано классических МРТ-признаков PRES-синдрома, который, в соответствии с литературными данными, является одним из основных видов энцефалопатий, наблюдаемый у пациентов с ОЛЛ [30].

В нашей группе не было установлено ни одного случая остеонекроза, но все пациенты, получившие терапию ОЛЛ, активно мониторируются в процессе наблюдения на предмет аваскулярного некроза костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСП является ключевым препаратом, с которым связан прогресс в лечении детей с ОЛЛ: благодаря ее внедрению в программы химиотерапии на сегодняшний день удается излечивать более 85% пациентов. Помимо выраженного противоопухолевого действия препаратам L-АСП свойственны побочные и токсические эффекты, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, гепатотоксичность, коагулологические расстройства, панкреатиты.

Для эффективного выполнения требований терапевтических протоколов и проведения химиотерапии в полном объеме (с соблюдением режима, доз и кратности введения лекарственных препаратов) чрезвычайно

важно быть осведомленным о спектре нежелательных эффектов АСП, профилактировать прогнозируемую токсичность, а также своевременно диагностировать осложнения и проводить их терапию. Внедрение ТЛМ активности АСП в рутинную практику в целях выявления больных, у которых развивается инактивация АСП (как явная, так и без клинических проявлений), является важным условием деятельности отделений, осуществляющих терапию ОЛЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Литература / References

- Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру* 2015; 111 (10): 30–7. [Litvinov D.V., Karelin A.F., Romanova K.I., Rummyantseva Yu.V., Karatchunsky A.I. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems. *Doctor.Ru* 2015; 111 (10): 30–7. (In Russ.)].
- Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57 (4): 748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
- Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (4): 81–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89 [Korkina Yu.S., Valiev T.T. Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021; 8 (4): 81–9. (In Russ.)].
- Смирнова Д.С., Валиев Т.Т. Эффективность и токсичность лекарственных препаратов L-аспарагиназы в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (3): 192–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-192-198 [Smirnova D.S., Valiev T.T. The efficacy and toxicity of L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 192–8. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т. Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология* 2023; 18 (3): 134–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139 [Valiev T. T. Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment. *Oncohematology* 2023; 18 (3): 134–9. (In Russ.)].
- Попа А.В. Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология* 2010; 3: 32–5. [Popa A.V. Asparaginase medicines in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Effective drug therapy. Oncology, hematology and radiology* 2010; 3: 32–5. (In Russ.)].
- Александрова С.С., Гладилина Ю.А., Покровская М.В., Соколов Н.Н., Жданов Д.Д. Механизмы развития побочных эффектов и лекарственной устойчивости к аспарагиназам и пути их преодоления. *Биомедицинская химия* 2022; 68 (2): 104–16. DOI: 10.18097/PBMC20226802104 [Alexandrova S.S., Gladilina Yu.A., Pokrovskaya M.V., Sokolov N.N., Zhdanov D.D. Mechanisms of Development of Side Effects and Drug Resistance to Asparaginase and Ways to Overcome Them. *Biomedical Chemistry* 2022; 68 (2): 104–16. (In Russ.)].
- Борсакова Д.В., Синауридзе Е.И. L-аспарагиназа: новые подходы к улучшению фармакологических свойств. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (4): 82–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-82-99 [Borsakova D.V., Sinauridze E.I. L-asparaginase: new approaches to improvement of pharmacological properties. *Questions of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics* 2018; 17 (4): 82–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-82-99 [Borsakova D.V., Sinauridze E.I.]

- L-asparaginase: new approaches to improve pharmacological characteristics. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (4): 82–99. (In Russ.).
9. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. *Cancer* 1966; 19 (12): 1813–9. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12 <1813::aid-cn-cr2820191208>3.0.co;2-e
 10. Hill J.M., Roberts J., Loeb E., Khan A., MacLellan A., Hill R.W. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA* 1967; 202 (9): 882–8.
 11. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7 (2): 62–71. DOI: 10.4103/0976-500X.184769
 12. Neo Y.A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs* 2019; 79 (7): 767–77. DOI: 10.1007/s40265-019-01120-1. Erratum in: *Drugs* 2019; 79 (8): 901. DOI: 10.1007/s40265-019-01137-6
 13. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical Utility of Pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a review. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2021; (11): 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210
 14. Müller H.J., Löning L., Horn A., Schwabe D., Gunkel M., Schrappe M., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol* 2000; 110 (2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x
 15. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Румянцева Ю.В. и др. Фармакоэкономическое исследование применения пэг-аспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (4): 60–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69 [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I., Rumyantseva Yu.V., et al. A pharmacoeconomic study of pegaspargase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (4): 60–9. (In Russ.)].
 16. Отчет о клиническом исследовании ALL-MB-2008 (версия 1.0). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2021. [ALL-MB-2008 clinical study report (version 1.0). М.: The D. Rogachev NMRCPhO of Ministry of Healthcare of Russia; 2021. (In Russ.)].
 17. Протокол ALL-MB 2015 (версия от 10.10.2015). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2015. The ALL-MB 2015 protocol (version as of 10.10.2015). М.: The D. Rogachev NMRCPhO of Ministry of Healthcare of Russia; 2015. (In Russ.)].
 18. Попов А.М. Иммунофенотипическое определение минимальной остаточной болезни для оптимизации лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2024. [A.M. Popov. Minimal residual disease detection by immunophenotyping for treatment optimization in children with B cell acute lymphoblastic leukemia. Diss. ... of Dr. Med. Sci. M.; 2024. (In Russ.)].
 19. Lopez-Santillan M., Iparraguirre L., Martin-Guerrero I., Gutierrez-Camino A., Garcia-Orad A. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the *GRIA1* gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017; 32 (1): 1–9. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0033
 20. Awwad S., Abu Alnasr R., Almanjomi F., Al Sultan M., Howaidi J., Almotairi M., Al Fayyad I. Peg-asparaginase associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia: A single-center cross-sectional study. *Pediatr Hematol Oncol J* 2024; 9: 54–62. DOI: 10.1016/j.phoj.2024.03.001
 21. Van Trimpont M., Peeters E., De Visser Y., Schalk A.M., Monde-laers V., De Moerloose B., et al. Novel Insights on the Use of L-Asparaginase as an Efficient and Safe Anti-Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (4): 902. DOI: 10.3390/cancers14040902
 22. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (8): 2273–80. DOI: 10.3109/10428194.2014.100305
 23. Van der Sluis I.M., Vrooman L.M., Pieters R., Baruchel A., Escherich G., Goulden N., et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016; 101 (3): 279–85. DOI: 10.3324/haematol.2015.137380
 24. Burke M.J., Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. *Future Oncol* 2022; 18 (10): 1285–99. DOI: 10.2217/fon-2021-1288
 25. Коркина Ю.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Панферова Т.Р. Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике. *Онкогематология* 2024; 19 (1): 113–24. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124 [Korkina Yu.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A., Panferova T.R. Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice. *Oncohematology* 2024; 19(1): 113–24. (In Russ.)].
 26. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Baruchel A., Attarbaschi A., Barzilai S., Colombini A., et al; Ponte di Legno Toxicity Working Group.

- Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1238–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2
27. Общая характеристика лекарственного препарата Онкаспар (Пэг-аспаргаза). [Электронный ресурс] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (дата обращения 17.02.2024) [General characteristics of Oncaspar (pegaspargase). [Electronic resource] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (access date: 17.02.2024) (In Russ.)].
28. Carobolante F., Chiaretti S., Skert C., Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 2040620720903531. DOI: 10.1177/2040620720903531
29. Jörck C., Kiess W., Weigel J.F., Mütze U., Bierbach U., Beblo S. Transient hyperammonemia due to L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28 (1): 3–9. DOI: 10.3109/08880018.2010.484852
30. Śliwa-Tytko P., Kaczmarska A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (10): 5515. DOI: 10.3390/ijms23105515
31. Truelove E., Fielding A.K., Hunt B.J. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013; 27 (3): 553–9. DOI: 10.1038/leu.2012.290
32. Bettigole R.E., Himelstein E.S., Oettingen H.F., Clifford G.O. Hypofibrinogenemia due to L-asparaginase: studies of fibrinogen survival using autologous ¹³¹I-fibrinogen. *Blood* 1970; 35 (2): 195–200.
33. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология* 2021; 18 (3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282 [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: New about Well-Known Drug. *Pediatric pharmacology* 2021; 18 (3): 227–32. (In Russ.)].
34. Diop M., Bangoura M., Barry A., Camara E., Ouou K., Beimy P., et al. Transient Diabetes Induced by L-Asparaginase. *Open J Pediatr* 2023; 13: 862–5. DOI: 10.4236/ojped.2023.136094
35. Andino-Lebron K., Aponte A., Laboyl., Mangual M., Mora G., Ortiz-Torres Y., et al. #1707387 Sooner Than Anticipated: L-Asparaginase-Induced Hyperglycemia in an Adult Male – A Case Report, *Endocrine Practice* 2024; 30 (Issue 5, Suppl): S51–2. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.03.225
36. Kuhlen M., Kunstreich M., Gökbüget N. Osteonecrosis in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: An Unmet Clinical Need. *Hemasphere* 2021; 5 (4): e544. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000544

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.01.2025
Принята к печати 20.02.2025



EDN: QQISCI

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-106-115

Лейкозы с морфологией L3: цитогенетическая характеристика и некоторые сложности диагностики

Т.В. Конохова¹, П.А. Гезик², О.И. Солдаткина¹, В.А. Козеев¹, А.Н. Казакова¹, А.М. Попов¹, С.А. Плясунова¹, Н.В. Мякова¹, Ю.В. Ольшанская¹, Ю.В. Румянцева¹, Е.А. Зеркаленкова^{1,3}

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

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

Лимфома/лейкоз Беркитта (ЛБ) – высокоагрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома с преимущественно экстранодальной локализацией и частым поражением нескольких систем органов. Как правило, при поражении костного мозга ЛБ характеризуется триадой диагностических признаков: морфологический вариант L3 по франко-американско-британской классификации (French-American-British classification), наличие перестройки гена *MYC* и соответствие зрелому иммунофенотипу с экспрессией поверхностных иммуноглобулинов по данным проточной цитометрии. Однако в ряде случаев ЛБ часть данных признаков отсутствует. В данном исследовании оценивалось соответствие L3-морфологии и наличия перестроек гена *MYC* в костном мозге. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Среди 127 пациентов с L3-морфологией в 89,8% случаев ($n = 114$) были выявлены перестройки гена *MYC*, тогда как при L1-/L2-морфологии они встречались крайне редко (0,1%; 2 из 2049). Были определены следующие виды перестроек гена *MYC*: $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ (91,2%; $n = 104$), $t(8;22)(q24;q11)/IGK::MYC$ (7,0%; $n = 8$), $t(2;8)(p12;q24)/IGL::MYC$ (1%; $n = 1$), а также $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ в сочетании с $t(14;18)(q32;q21)/IGH::BCL2$ ($n = 1$). У 13 пациентов с L3-морфологией перестройки гена *MYC* отсутствовали. В 69,2% случаев ($n = 9$) обнаружены другие хромосомные aberrации, характерные для В-линейного острого лимфобластного лейкоза, включая перестройки генов *KMT2A*, *ETV6*, локуса *IGH*, а также гипердиплоидию и гиподиплоидию. Кроме того, установлено, что среди *MYC*-позитивных случаев в 23,6% ($n = 25$) первичный анализ цитогенетического материала методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) не выявил патологических клеток или показал их минимальное количество. В таких образцах наличие *MYC*-позитивности было достоверно подтверждено методом FISH на морфологических препаратах с доказанным blastozом. Анализ уровня бластных клеток в зависимости от точки пункции продемонстрировал значительный разброс в *MYC*-позитивных образцах, что может приводить к ложнонегативным результатам цитогенетического исследования. В отличие от этого для других генетических перестроек, таких как гипердиплоидия, перестройки *KMT2A* или $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$, данный разброс был выражен значительно слабее. Таким образом, при расхождениях между данными морфологического и цитогенетического исследований рекомендуется проводить анализ на морфологических мазках, где ранее был подтвержден blastоз с L3-морфологией.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, *MYC*, цитогенетика, морфология

Конохова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 106–115. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-106-115

Leukemia with L3 morphology: cytogenetic characterization and diagnostic challenges

T.V. Konyukhova¹, P.A. Gezik², O.I. Soldatkina¹, V.A. Kozeev¹, A.N. Kazakova¹, A.M. Popov¹, S.A. Plyasunova¹, N.V. Myakova¹, Yu.V. Olshanskaya¹, Yu.V. Rumyantseva¹, E.A. Zerkalenkova^{1,3}

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

²The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

³The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Burkitt lymphoma/leukemia (BL) is a highly aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma with a strong predilection for extranodal involvement and frequent multi-organ dissemination. When the bone marrow is affected, BL is typically characterized by three key signs: L3 morphology as defined by the French-American-British classification, a *MYC* gene rearrangement, and a mature immunophenotype with surface immunoglobulin expression as confirmed by flow cytometry. However, in some BL cases, some of these features may be absent. Here, we studied a correlation between L3 morphology and the presence of *MYC* gene rearrangements in the bone marrow. 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. Out of the 127 patients with L3 morphology, 89.8% ($n = 114$) harbored *MYC* rearrangements, while in the patients with L1/L2 morphology such rearrangements were extremely rare (0.1%; 2 out of 2049). We identified the following *MYC* rearrangements: $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ (91.2%; $n = 104$), $t(8;22)(q24;q11)/IGK::MYC$ (7.0%; $n = 8$), $t(2;8)(p12;q24)/IGL::MYC$ (1%; $n = 1$), and $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ combined with $t(14;18)(q32;q21)/IGH::BCL2$ ($n = 1$). At the same time, 13 patients with L3 morphology did not have *MYC* rearrangements. Among these cases, 69.2% ($n = 9$) of patients harbored other chromosomal aberrations commonly associated with B-lineage acute lymphoblastic leukemia, including rearrangements involving the *KMT2A* and *ETV6* genes and *IGH* locus, as well as hyperdiploidy and hypodiploidy. According to

Контактная информация:

Зеркаленкова Елена Александровна,
канд. биол. наук, старший научный
сотрудник лаборатории цитогенетики
и молекулярной генетики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.zerkalenkova@dgoi.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 30.01.2025

Accepted 20.02.2025

Correspondence:

Elena A. Zerkalenkova,
Cand. Bio. Sci., senior researcher
at the Laboratory of Cytogenetics and
Molecular Genetics 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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: elena.zerkalenkova@dgoi.ru

the findings of the initial analysis of cytogenetic samples using the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) method. 23.6% ($n = 25$) of the *MYC*-positive cases either did not have abnormal cells or had a minimal amount. In such cases, *MYC* positivity was reliably confirmed by FISH performed on morphological samples with established blastosis. Notably, the percentage of blast cells varied significantly among the *MYC*-positive samples depending on the puncture site, which can potentially lead to false negative cytogenetic results. However, this variation was much lower in other genetic alterations such as hyperdiploidy, *KMT2A* rearrangements, and $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$. Therefore, if there are any discrepancies between the results of morphological and cytogenetic analyses, it is recommended to perform additional testing using morphological smears with previously confirmed blastosis with L3 morphology.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, Burkitt lymphoma, *MYC*, cytogenetics, morphology

Konyukhova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 106–115.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-106-115

Классификация опухолей кроветворных и лимфоидных тканей Всемирной организации здравоохранения разделяет В-клеточные злокачественные новообразования на опухоли из В-клеточных предшественников и зрелые В-клеточные опухоли [1–3]. Лимфома/лейкоз Беркитта (ЛБ) – высокоагрессивная В-клеточная зрелая неоплазия, выявляемая примерно в 2,5% случаев всех неходжкинских лимфом у взрослых [4]. У детей ЛБ составляет около 30–50% всех лимфом [5].

ЛБ развивается из иммунологически зрелых В-клеток зародышевого центра лимфатического узла [2, 6]. Пролиферация и дифференцировка ранних В-клеточных предшественников регулируются транскрипционным фактором *MYC*, уровень экспрессии которого в норме снижается по мере созревания В-клеток. При ЛБ ключевым драйверным событием является перестройка гена *MYC* с локусами генов иммуноглобулинов, чаще всего $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$, реже $t(2;8)(p12;q24)/IGK::MYC$ или $t(8;22)(q24;q11)/IGL::MYC$. Это приводит к избыточной экспрессии *MYC* и, как следствие, к неконтролируемой пролиферации В-клеток [7]. Таким образом, перестройка гена *MYC* в опухолевом материале является основным диагностическим критерием ЛБ [8] и требует немедленного начала терапии по протоколам для неходжкинских лимфом с высокоинтенсивной химиотерапией и анти-CD20-моноклональными антителами.

При ЛБ в злокачественный процесс нередко вовлекается костный мозг (КМ) [8]. В таких случаях важно проводить дифференциальную диагностику с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ) [9], что важно для выбора тактики терапии – в отличие от протоколов для ЛБ протоколы для ВП-ОЛЛ характеризуются более длительным режимом лечения, дополненным поддерживающей терапией низкой интенсивности. Дифференциальная диагностика между ЛБ и ВП-ОЛЛ базируется главным образом на определении статуса гена *MYC*, а также на морфологических особенностях бластных клеток (L3-вариант по франко-американо-британской классификации (French-American-British classification, FAB)) [10] и зрелом иммунофенотипе бластов с экспрессией поверхностного иммуноглобулина (иммуновариант

BIV по классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL)) [11].

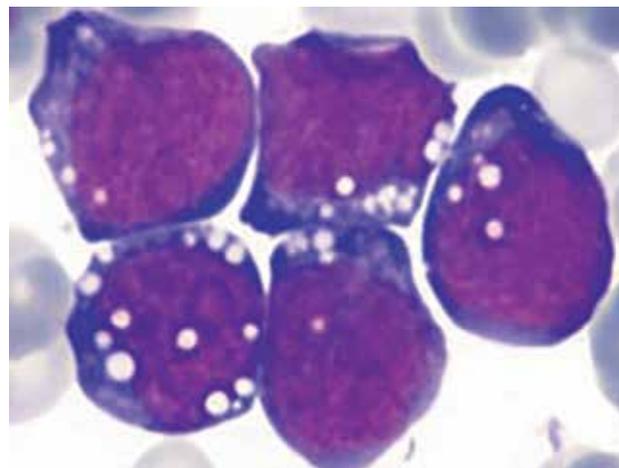
Бласты L3-типа по FAB-классификации характеризуются крупным размером, круглыми или овальными ядрами с грубым хроматином и крупными, хорошо заметными ядрышками. Цитоплазма интенсивно базофильная с выраженной вакуолизацией в большинстве клеток. Также характерен высокий митотический индекс (рисунки 1).

На практике именно морфологическое и иммунологическое исследования выполняются первыми и по их результатам можно заподозрить перестройку *MYC*. Однако в ряде случаев данная триада диагностических признаков не выполняется [12–16]. Зрелый иммунофенотип связан с *MYC*-положительным статусом только в 63% случаев, в остальных же выявляются хромосомные aberrации, характерные для ВП-ОЛЛ [12].

Целью данной работы был сравнительный анализ лейкозов с бластными клетками L3-морфологии и перестройками гена *MYC* методами цитогенетики и цитофлуориметрии. В исследовании оценивалась значимость L3-морфологии как предиктора перестройки гена *MYC*, а также рассмотрены диагностические сложности, с которыми специалисты сталкиваются в рутинной практике.

Рисунок 1
Ядра с морфологией L3 по классификации FAB [10]

Figure 1
Nuclei with L3 morphology according to the FAB classification [10]



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов морфологических, цитогенетических и иммунофенотипических исследований образцов КМ 127 пациентов (93 мальчика и 34 девочки) в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана – 8 лет) с L3-морфологией бластных клеток. В качестве группы сравнения были использованы 2049 образцов с морфологией L1/L2, направленных на диагностику в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2012 по 2024 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра им. Дмитрия Рогачева.

Морфологическое исследование проводили методом окрашивания по Романовскому–Гимзе. Миелограмму оценивали путем подсчета 500 ядро-содержащих клеток в КМ. Анализ иммунофенотипа клеток КМ выполняли с использованием многоцветной проточной цитометрии [17]. Цитогенетическое исследование КМ проводили методами стандартного кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) как на суспензии клеток, приготовленной для кариотипирования, так и на морфологических мазках, изготовленных непосредственно в момент пункции. Перестройки гена *MYC* определяли с использованием ДНК-зонда на разрыв хромосомного региона 8q24 с последующим анализом статуса локусов *IGH*, *IGK*, *IGL*, а также ДНК-зонда для выявления $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$. Для *MYC*-негативных образцов дополнительно исследовали ключевые перестройки, характерные для ВП-ОЛЛ [18, 19]. Результаты записывали согласно Международной цитогенетической номенклатуре (ISCN 2020) [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитогенетическая характеристика образцов костного мозга с морфологией L3

Среди 127 пациентов с L3-морфологией бластных клеток частота выявления перестроек гена *MYC* составила 89,8% (114 из 127). При этом 104 (91,2%) имели $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$, 8 (7,0%) – $t(8;22)(q24;q11)/IGK::MYC$. Также мы наблюдали по одному случаю $t(2;8)(p12;q24)/IGL::MYC$ и $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ в сочетании с $t(14;18)(q32;q21)/IGH::BCL2$. В группе сравнения частота выявления перестроек гена *MYC* составила 0,1% (2 из 2049, оба имели $IGH::MYC$ в сочетании с $IGH::BCL2$). Таким образом, морфологический вариант L3 ассоциирован с *MYC*-положительным статусом ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера) (таблица).

Таблица

Выявляемость морфологического варианта L3 и перестроек гена *MYC* в КМ

Table

Identification of the L3 morphological variant and *MYC* gene rearrangements in the bone marrow (BM)

Наличие перестройки гена <i>MYC</i> <i>MYC</i> rearrangement	Морфологический вариант Morphology	
	L1/L2	L3
<i>MYC</i> +	2	114
<i>MYC</i> -	2049	13 (9 с известными абберациями, 4 без известных аббераций) 13 (9 with known aberrations, 4 without known aberrations)

Среди 127 пациентов с L3-морфологией бластных клеток в 13 случаях перестроек гена *MYC* обнаружено не было. Из них в 9 (7,1%) случаях были определены другие генетические абберации: $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ ($n = 1$), перестройка гена *ETV6* ($n = 1$), перестройка локуса *IGH* без перестройки *MYC* ($n = 1$), гипердиплоидия ($n = 4$) и гиподиплоидия ($n = 2$). В 3,1% случаев исследуемой когорты стандартными цитогенетическими методами не было найдено никаких аббераций ($n = 4$) (рисунки 2А).

В большинстве образцов с L3-морфологией бластных клеток был обнаружен иммуновариант BIV (73,2%; 93 из 127), реже встречались BII (14,2%; 18 из 127), BIII (2,4%; 3 из 127) и BI (0,8%; 1 из 127). В 9,4% случаев (13 из 127) иммуновариант не был определен. Стоит отметить, что в группе *MYC*-положительных образцов большинство имело BIV-иммуновариант (80,7%; 92 из 114), а в группе *MYC*-негативных – BII-иммуновариант (53,8%; 7 из 13) (рисунки 2Б).

Сопоставление содержания бластных клеток при морфологическом исследовании с содержанием FISH-положительных ядер при цитогенетическом исследовании костного мозга

При проведении рутинного цитогенетического исследования суспензии КМ, подготовленной для кариотипирования, у пациентов с L3-морфологическим вариантом в ряде случаев перестройки *MYC* не были выявлены, и статус *MYC*-положительности оказался возможно установить только при проведении FISH непосредственно на морфологических препаратах. Для определения диагностической тактики в таких случаях нами был сопоставлен процент бластных клеток с L3-морфологией, выявляемых при морфологическом исследовании, и *MYC*-положительных ядер при исследовании методом FISH ($n = 106$) (рисунки 3А). В качестве групп сравнения были взяты образцы В-линейного ОЛЛ с $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ ($n = 782$), $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ ($n = 152$), перестройками гена *KMT2A* ($n = 360$), высокой гипердиплоидией ($n = 847$) и $t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1$ ($n = 114$) (рисунки 3Б–Е).

В группе с перестройкой *MYC* более 5% позитивных клеток при FISH-исследовании и 5% бластных клеток при морфологическом исследовании выявлялись только в 78,5% образцов (80 из 106). В 17,0% образцов (18 из 106) количество патологических клеток при первичном FISH-исследовании цитогенетических диагностических образцов составило менее 5% при высоком проценте L3-бластов при морфологическом исследовании, более того, в 6,6% образцов (7 из 106) позитивные клетки методом FISH не были выявлены вовсе (рисунки 3А). Для них *MYC*-позитивность была обнаружена впоследствии на морфологических препаратах с доказанным бластозом. При этом в группах сравнения данная особенность отсутствовала – более 99% образцов имели более 5% бластных клеток при морфологическом исследовании и более 5% позитивных ядер при исследовании методом FISH с соответствующими ДНК-зондами (рисунки 3Б–Е).

Сопоставление содержания бластных клеток в различных точках пункции при морфологическом исследовании костного мозга

Одной из возможных причин наблюдаемого в ряде случаев несоответствия содержания FISH-позитивных ядер и бластных клеток, выявляемых при морфологическом исследовании, является сильный разброс содержания опухолевых клеток в разных точках пункции, более выраженный у *MYC*-позитивных, чем у

MYC-негативных образцов. При сопоставлении содержания бластных клеток, выявляемых при морфологическом исследовании в различных точках пункции, для *MYC*-позитивных образцов ($n = 47$) (рисунки 4А) были отмечены существенные различия. Во взятых для сравнения образцах В-линейного ОЛЛ с $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ ($n = 80$), перестройками гена *KMT2A* ($n = 80$) и высокой гипердиплоидией ($n = 118$) (рисунки 4Б–Г) значимого разброса в содержании бластных клеток выявлено не было.

Далее было проведено непосредственное сопоставление содержания *MYC*-позитивных ядер в диагностических образцах, предоставленных для морфологического и цитогенетического исследований, у одних и тех же пациентов ($n = 23$) (рисунки 5). Оказалось, что только в небольшом проценте случаев содержание *MYC*-позитивных ядер в цитогенетическом и морфологическом диагностических образцах было сопоставимо (образцы 1–3). В некоторых случаях (образцы 4–15) цитогенетический материал был значительно беднее позитивными патологическими клетками, чем морфологический материал. Наконец, в трети образцов (образцы 16–23) при исследовании цитогенетического материала методом FISH выявлялись единичные *MYC*-позитивные ядра либо они отсутствовали вовсе. Таким образом, FISH-исследование, выполненное на морфологических препаратах из точки с установленным содер-

Рисунок 2

Цитогенетическая (А) и иммунологическая (Б) характеристика образцов КМ с L3-морфологией бластных клеток в зависимости от статуса гена *MYC* (синий – *MYC*+, красный – *MYC*-)
 $t(8;14) - t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$; $t(8;22) - t(8;22)(q24;q11)/IGL::MYC$; $t(2;8) - t(2;8)(p12;q24)/IGK::MYC$; $t(8;14) + BCL2 - t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ в сочетании с $t(14;18)(q32;q21)/IGH::BCL2$; ДН – двойные негативные образцы (перестроек *MYC* не обнаружено, стандартными цитогенетическими методами не найдено никаких aberrаций); н/д – нет данных об иммуно-варианте

Figure 2

Cytogenetic (A) and immunological (B) features of the BM samples with L3 morphology of blast cells in accordance with the *MYC* gene status (blue – *MYC*+, red – *MYC*-)
 $t(8;14) - t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$; $t(8;22) - t(8;22)(q24;q11)/IGL::MYC$; $t(2;8) - t(2;8)(p12;q24)/IGK::MYC$; $t(8;14) + BCL2 - t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$ in combination with $t(14;18)(q32;q21)/IGH::BCL2$; DN – double negative samples (no *MYC* rearrangements detected, no aberrations detected by standard cytogenetic methods); n/a – no data on the immunophenotype

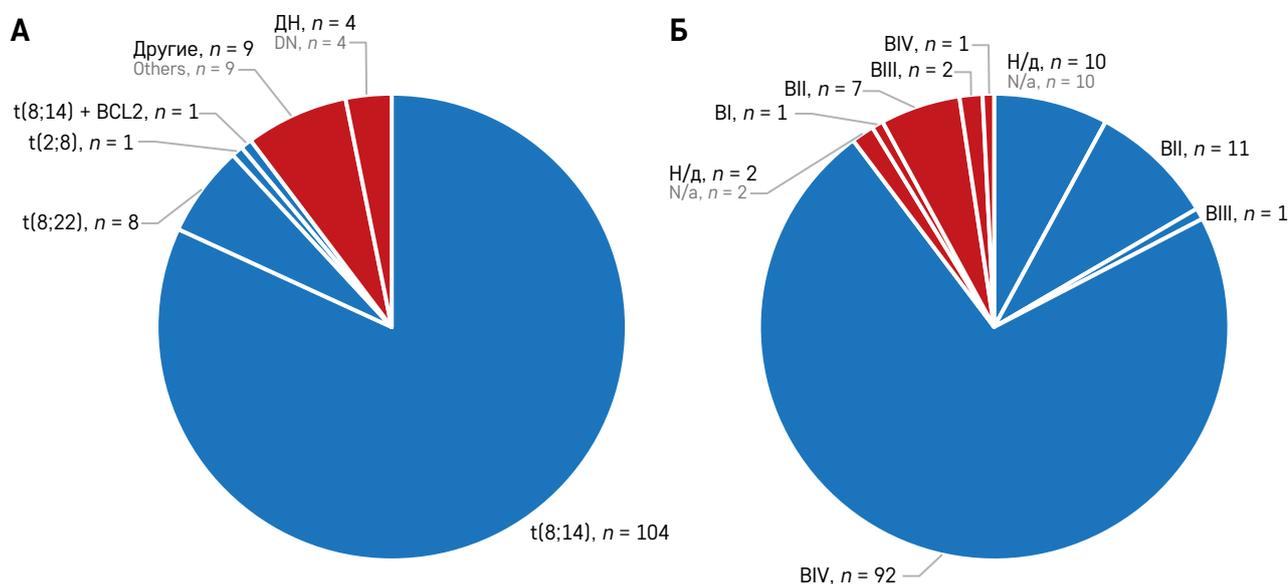


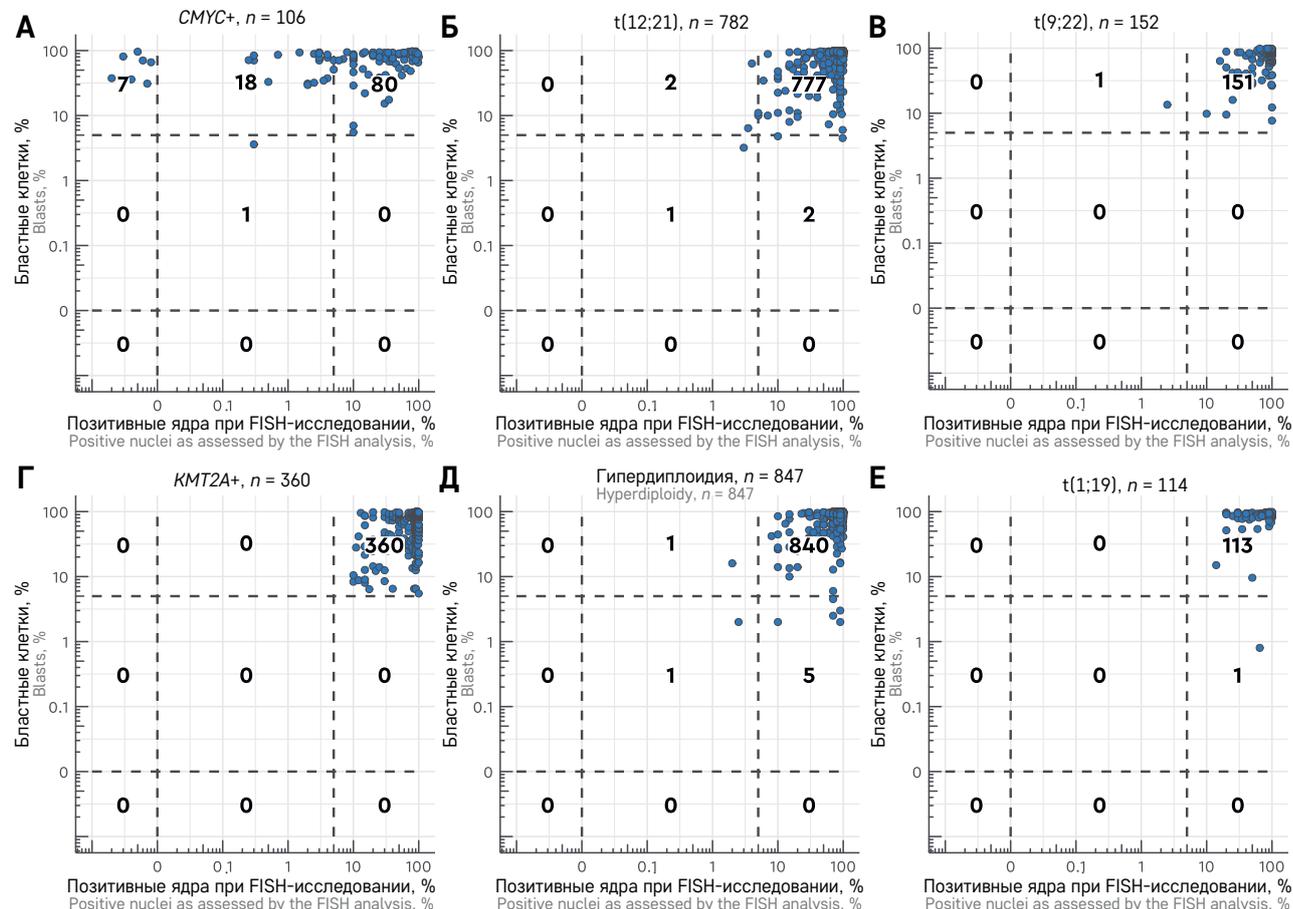
Рисунок 3

Сопоставление результатов определения содержания бластных клеток при морфологическом исследовании и положительных ядер при исследовании методом FISH у пациентов с перестройкой гена *MYC* (А), $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ (Б), $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ (В), перестройкой гена *KMT2A* (Г), высокой гипердиплоидией (Д) и $t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1$ (Е)

Пунктирными линиями обозначен порог 0% и 5% положительных клеток

Figure 3

A comparison of the percentage of blast cells determined by morphology analysis with the percentage of positive nuclei detected by FISH in the patients with *MYC* gene rearrangements (A), $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ (Б), $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ (В), *KMT2A* gene rearrangements (Г), high hyperdiploidy (Д), or $t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1$ (Е). The dashed lines indicate the thresholds of 0% and 5% positive cells.



жанием бластных клеток, во всех случаях было информативно, и проценты бластных клеток и *MYC*-положительных ядер в значительной степени коррелировали.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенез ЛБ определяется эктопической экспрессией гена *MYC*. Данный ген кодирует многофункциональный транскрипционный фактор *MYC*, необходимый для регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В норме *MYC* активно экспрессируется незрелыми В-клетками, по мере дифференцировки уровень его экспрессии снижается, вызывая остановку пролиферации [21, 22]. Экспрессия *MYC* строго контролируется как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [23, 24]. Так, белок *BCL6* в норме подавляет экспрессию

гена *MYC*, и при выходе из герминативного центра в клетках памяти или незрелых плазмобластов экспрессия белка *MYC* не выявляется [7]. При возникновении хромосомных транслокаций $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$, реже $t(2;8)(p12;q24)/IGK::MYC$ либо $t(8;22)(q24;q11)/IGL::MYC$ кодирующая последовательность гена *MYC* попадает под влияние энхансеров локусов иммуноглобулинов, что является причиной быстрой пролиферации В-клеток и высокоагрессивного фенотипа опухоли [25].

Морфологически ЛБ характеризуется клетками преимущественно средних размеров с ярко выраженными цитоплазматическими вакуолями, резко базофильной цитоплазмой, вакуолизацией, которые отнесены к L3-варианту ОЛЛ по классификации FAB [10, 26, 27]. Гистологически ЛБ демонстрирует вид «звездного неба» (макрофаги с обломками ядер в цитоплазме) и характеризуется диффузным ростом

Рисунок 4

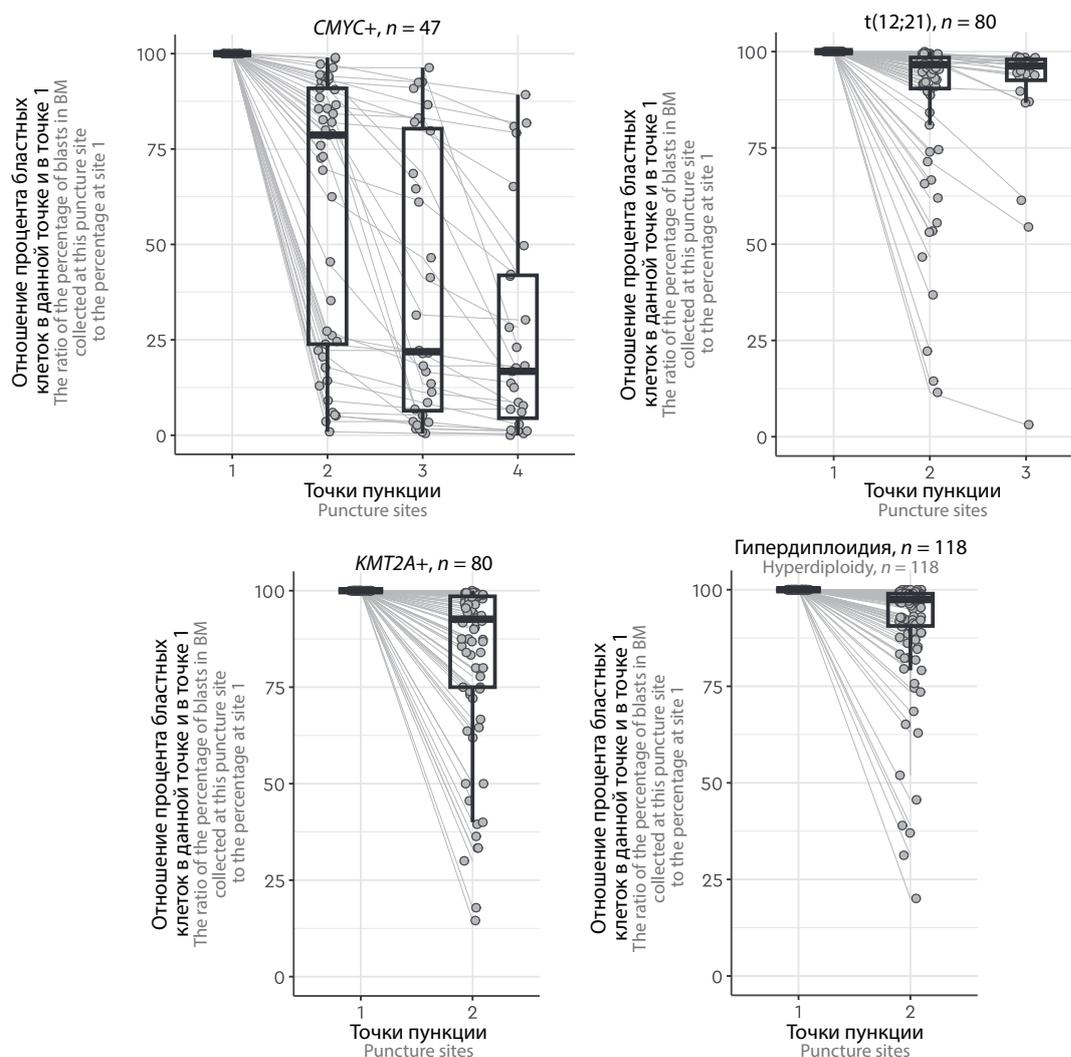
Сопоставление результатов определения процента бластных клеток, выявляемых при морфологическом исследовании в различных точках пункции, у пациентов с перестройкой гена *MYC* (А), $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ (Б), перестройкой гена *KMT2A* (В), высокой гипердиплоидией (Г)

Точки пункции были ранжированы по содержанию патологических клеток от самого большого (точка 1) к самому маленькому (точка 4), результаты представлены в виде отношения процента бластных клеток в данной точке пункции к точке пункции с наибольшим содержанием бластных клеток (точка 1)

Figure 4

A comparison of the percentage of blast cells determined by morphology analysis at different puncture sites in the patients with *MYC* gene rearrangements (A), $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ (B), *KMT2A* gene rearrangements (B), or high hyperdiploidy (Г)

Puncture sites were ranked according to the content of abnormal cells from highest (site 1) to lowest (site 4), with the results presented as the ratio of the percentage of blast cells in BM collected at a given puncture site to the highest content of blast cells (site 1)



мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, узким ободком базофильной цитоплазмы. Также наблюдаются высокие показатели как пролиферации, так и апоптотической гибели клеток [28]. При этом ВП-ОЛЛ и ОЛЛ из Т-линейных предшественников обычно имеют морфологию L1 и/или L2.

Имунофенотипически ЛБ отличает зрелый фенотип, характеризующийся экспрессией поверхностного иммуноглобулина класса М и пан-В-клеточных антигенов (В1V-вариант ОЛЛ по EGIL [11]). Существенными дополнительными маркерами являются высокий уровень CD58, Ki-67 и более высокий процент клеток в S-фазе клеточ-

ного цикла, что связано с агрессивным ростом ЛБ [9].

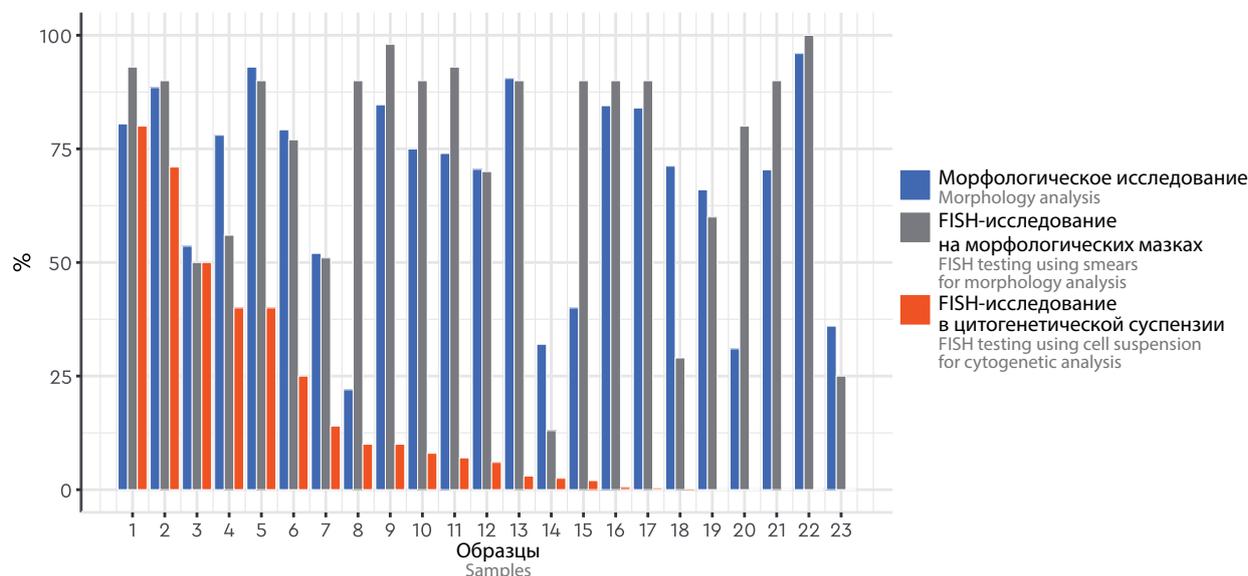
Однако данная триада диагностических признаков (*MYC*-позитивность по FISH, морфология L3 и иммунофенотип В1V) не всегда выполняется для всех случаев ЛБ и, напротив, известны случаи ВП-ОЛЛ, удовлетворяющие ряду диагностических критериев ЛБ. Так, среди случаев с экспрессией поверхностных иммуноглобулинов только 63% имеют перестройки гена *MYC* и 60% – морфологию L3 [12]. Хромосомные транслокации $t(8;14)(q24;q32)/IGH::MYC$, $t(2;8)(p12;q24)/IGK::MYC$ и $t(8;22)(q24;q11)/IGL::MYC$ были описаны в ряде случаев ВП-ОЛЛ [13, 29–31].

Рисунок 5

Сопоставление результатов определения процента бластных клеток, выявляемых при морфологическом исследовании (синие столбцы), с процентом *MYC*-позитивных клеток, определяемых методом FISH на морфологических мазках (серые столбцы) и в цитогенетической суспензии (красные столбцы)

Figure 5

A comparison of the percentage of blast cells determined by morphology analysis (the blue columns) with the percentage of *MYC*-positive cells detected by FISH using smears for morphology analysis (the grey columns) and cell suspension for cytogenetic analysis (the red columns)



Результаты настоящей работы подтверждают опубликованные ранее данные – среди случаев с морфологией L3 только 89,8% имели перестройки гена *MYC* и 73,2% – зрелый иммунофенотип с экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (BIV по EGIL). При отрицательном статусе *MYC* и наличии других соматических клональных aberrаций пациенту должен быть установлен диагноз ВП-ОЛЛ (7,1% образцов с бластами L3). Несмотря на выявление морфологии L3, эти случаи не связаны с ЛБ, так как перестройки гена *MYC* являются диагностическими для данной патологии, следовательно, таким пациентам не показана терапия по протоколам, разработанным для зрелоклеточных лимфом.

Пациенты с отрицательным статусом *MYC* и отсутствием соматических клональных aberrаций (в нашем исследовании 3,1% образцов с бластами L3) оказываются в серой зоне генетической диагностики. В таких случаях диагноз ЛБ не может быть ни подтвержден, ни опровергнут с использованием рутинных методов анализа КМ. Ряд исследователей связывают это с высокой гетерогенностью локализации точек разрыва в гене *MYC* и кажущейся невозможностью обнаружения всех вариантов его перестроек методом FISH [32–34]. Действительно, большинство описанных точек разрыва хромосомного региона 8q24.21 лежит внутри гена *MYC* или в непосредственной близости от него, а в редких случаях они выявляются в downstream-области, в том числе удаленной, например, в гене *CCDC26* (рисунок 6).

Но несмотря на такую гетерогенность, современные ДНК-зонды для FISH способны уловить даже самые удаленные от *MYC* варианты точек разрыва региона 8q24.21 (рисунок 6). Таким образом, на наш взгляд, при расходящихся данных морфологического и цитогенетического исследований следует скорее иметь в виду различную представленность опухолевых клеток в диагностическом материале, чем редкие варианты локализации точек разрыва *MYC*.

В настоящей работе мы показали, что одной из возможных причин расхождения между результатами морфологического и цитогенетического диагностических исследований является высокий разброс содержания бластных клеток в разных точках пункции у *MYC*-позитивных образцов (рисунок 4А). Как следствие, возможны сильное расхождение в результатах оценки количества патологических клеток при морфологическом исследовании и исследовании методом FISH (рисунок 3А) и ложнонегативный результат генетического определения перестройки *MYC*, связанный с малым содержанием патологических клеток в цитогенетическом диагностическом образце (рисунок 5). Это может быть связано с очаговым поражением КМ, что характерно для метастатической ЛБ, а также с тем, что вопреки многократно прописанным правилам на цитогенетическое исследование берется последняя, сильно разведенная периферической кровью порция КМ. Напротив, для В-линейных ОЛЛ (с характерной морфологией L1/L2) наблюдаются незначительные

Рисунок 6

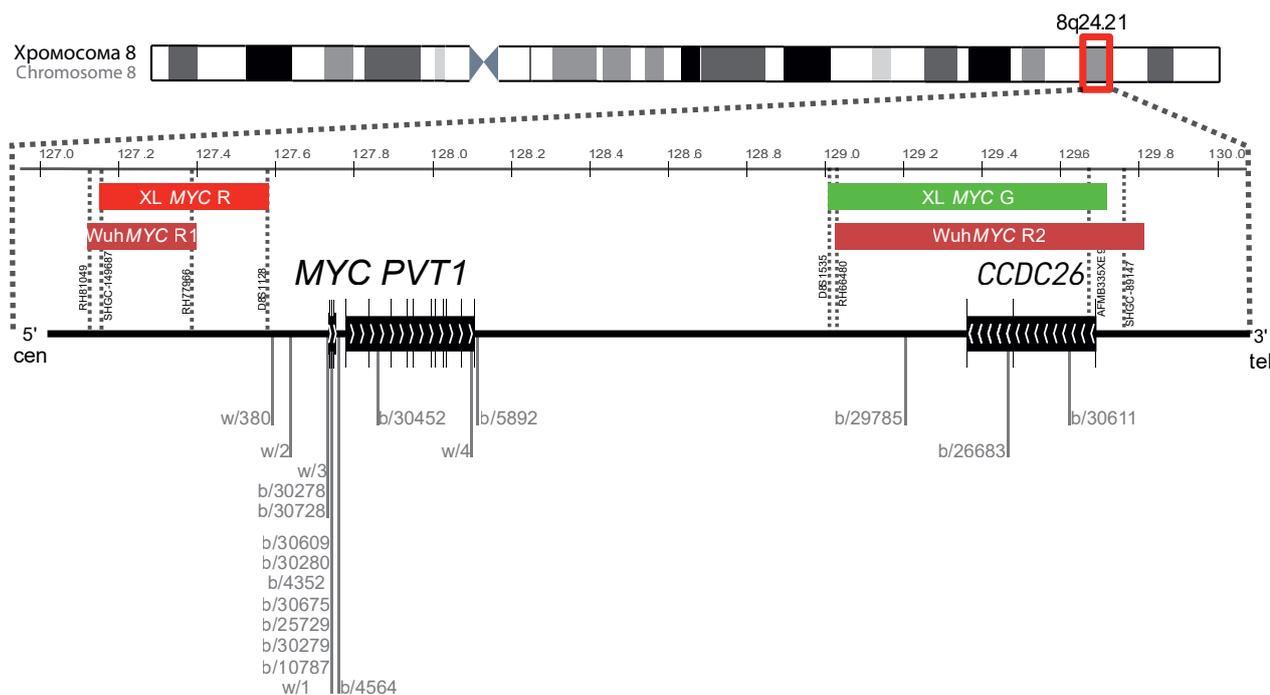
Схема расположения точек разрыва хромосомного региона 8q24.21 у пациентов с *MYC*-позитивным ВП-ОЛЛ, описанных R. Wagener и соавт. [31] (w), S. Bomken и соавт. [13] (b)

Приведены гены *MYC* (NG_007161.2), *PVT1* (NC_000008.11 127794524..128101256), *CCDC26* (NC_000008.11 129351694..129680239). Геномные координаты представлены согласно геномной сборке GRCh38. Также приведены FISH-пробы XL *MYC* Break Apart Probe (Metasystems GmbH, ФРГ), Wuhan HealthCare Biotechnology *MYC/IGH* t(8;14) Gene Fusion Probe (Wuhan HealthCare Biotechnology, KHP) с указанием фланкирующих STS-маркеров

Figure 6

A schematic representation of the locations of breakpoints in the 8q24.21 chromosomal region in the patients with *MYC*-positive B cell precursor ALL described by R. Wagener et al. [31] (w), S. Bomken et al. [13] (b)

The diagram shows the *MYC* (NG_007161.2), *PVT1* (NC_000008.11 127794524..128101256), *CCDC26* (NC_000008.11 129351694..129680239) genes. Genomic coordinates are given according to the GRCh38 genome assembly. The XL *MYC* Break Apart FISH Probe (Metasystems GmbH, Germany) and the Wuhan HealthCare Biotechnology *MYC/IGH* t(8;14) Gene Fusion Probe (Wuhan HealthCare Biotechnology, China) with indicated flanking STS markers are also displayed in the diagram



отличия по проценту бластов в зависимости от точки пункции КМ (рисунок 4Б–Г) и совпадение количественной оценки содержания патологических клеток при морфологическом исследовании и исследовании методом FISH (рисунок 3Б–Е). Истинное содержание бластных клеток в образцах, предоставляемых на цитогенетическое исследование, как правило, неизвестно, что не влияет на рутинную генетическую диагностику ВП-ОЛЛ, однако может иметь существенное значение в *MYC*-позитивных случаях.

Таким образом, при расходящихся результатах морфологического и цитогенетического исследований мы рекомендуем проводить исследование на морфологических мазках с доказанным бластозом с морфологией L3, а также обязательно учитывать клиническую картину заболевания (наличие нодальных и экстранодальных очагов поражения, возраст, уровень лактатдегидрогеназы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым фактором, определяющим диагноз и терапевтическую тактику ВП-ОЛЛ и ЛБ, явля-

ется статус гена *MYC*. L3-морфология бластных клеток ассоциирована с перестройками гена *MYC* в 89,8% случаев, данная ассоциация не абсолютна. В 7,1% случаев с L3-морфологией перестройки *MYC* не выявляются, а определяются другие хромосомные aberrации, характерные для ВП-ОЛЛ. Преобладающим иммуновариантом среди *MYC*-негативных образцов с морфологией L3 является ВII, для *MYC*-позитивных – ВIV. Также в 0,1% случаев были выявлены случаи *MYC*-позитивности при L1-/L2-морфологии (2 пациента, оба имели *IGH::MYC* в сочетании с *IGH::BCL2*). Поскольку разброс содержания патологических клеток в разных точках пункции более выражен у *MYC*-позитивных образцов, чем у *MYC*-негативных, возможны ложнонегативные результаты цитогенетического исследования. Таким образом, при наличии морфологии L3 и/или иммуноварианта ВIV и отрицательном статусе *MYC* необходимо повторить цитогенетическое исследование диагностического материала с известным количеством бластных клеток, определенным морфологически или иммунологически.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
Gezik P.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4002-9678>
Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>
Kozeev V.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5464-3818>
Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Rumyantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Литература / References

- 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.
- de Leval L., Jaffe E.S. Lymphoma Classification. *Cancer J* 2020; 26 (3): 176–85.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–90.
- Kelemen K., Brazier R.M., Gatter K., Bakke T.C., Olson S., Fan G. Immunophenotypic variations of Burkitt lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010; 134 (1): 127–38.
- Blum K.A., Lozanski G., Byrd J.C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104 (10): 3009–20.
- Мякова Н.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 2 (4): 79–90. [Myakova N.V., Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma (Lymphogranulomatosis). *Russian Journal of Children Hematology and Oncology* 2016; 2 (4): 79–90. (In Russ.)].
- Nguyen L., Papenhausen P., Shao H. The Role of *c-MYC* in B-Cell Lymphomas: Diagnostic and Molecular Aspects. *Genes (Basel)* 2017; 8 (4): 116.
- Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. *Клиническая онкогематология* 2014; 7 (2): 175–83. [Valiyev T.T., Baryakh Ye.A., Zeynalova P.A., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Obukhova T.N., et al. Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology* 2014; 7 (2): 175–83. (In Russ.)].
- Demina I., Voropayev A., Semchenkova A., Zerkalenkova E., Olshanskaya Y., Samochatova E., et al. Additional flow cytometric studies for differential diagnosis between Burkitt lymphoma/leukemia and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2021; 100: 106491.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33 (4): 451–8.
- Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
- Дёмина И.А., Вержбицкая Т.Ю., Кашпор С.А., Байдун Л.В., Конюхова Т.В., Плясунова С.А. и др. Гетерогенность В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (BIV-иммуновариант) у детей. *Онкогематология* 2018; 12 (4): 34–40. [Demina I.A., Verzhbitskaya T.Y., Kashpor S.A., Baidun L.V., Koniuhova T.V., Plyasunova S.A., et al. Heterogeneity of Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (EgIL Subtype Biv). *Oncohematology* 2018; 12 (4): 34–40. (In Russ.)].
- Bomken S., Enshaei A., Schwalbe E.C., Mikulasova A., Dai Y., Zaka M., et al. Molecular characterization and clinical outcome of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with IG-MYC rearrangement. *Haematologica* 2023; 108 (3): 717–31.
- Demina I., Zerkalenkova E., Zhogov V., Lagoyko S., Semchenkova A., Dubrovina M., et al. The use of additional immunophenotypic criteria for the differential diagnosis of Burkitt lymphoma/leukemia: An exemplary case report. *Leuk Res* 2021; 110: 106662.
- Дёмина И.А., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Русанова Е.Б., Горчакова М.В. и др. Редкие случаи расхождения лабораторных признаков при диагностике лимфомы Беркитта у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (3): 76–82. [Demina I.A., Illarionova O.I., Verzhbitskaya T.Y., Tsaur G.A., Rusanova E.B., Gorchakova M.V., et al. Rare cases of laboratory tests discrepancies in diagnostics of pediatric Burkitt lymphoma/leukemia. *Oncohematology* 2018; 13 (3): 76–82. (In Russ.)].
- Дёмина И.А., Вержбицкая Т.Ю., Кашпор С.А., Плясунова С.А., Дубровина М.Э. и др. Иммунофенотипическая характеристика опухолевых клеток в костном мозге при лимфоме/лейкозе Беркитта: возможности дифференциальной диагностики с острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематология* 2017; 12 (1): 55–61. [Demina I.A., Verzhbitskaya T.Y., Kashpor S.A., Plyasunova S.A., Dubrovina M.E., et al. Immunophenotypic characteristics of tumor cells in bone marrow in Burkitt lymphoma/leukemia: possibilities of differential diagnosis with acute lymphoblastic leukemia. *Oncohematology* 2017; 12 (1): 55–61. (In Russ.)].

- Fechina L.G., et al., Immunophenotypic features of bone marrow tumor cell in Burkitt lymphoma/leukemia: B-lineage acute lymphoblastic leukemia diagnostics opportunities. *Oncohematology* 2017; 12 (1): 55–61. (In Russ.).
17. Попов А.М., Вержицкая 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 [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Y., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 165–77. (In Russ.)].
18. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1720–48.
19. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143 [Tsaur G.A., Olshanskaya Y.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian journal of hematology and transfusionology* 2023; 68 (1): 129–43. (In Russ.)].
20. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). *Cytogenetic and Genome Research* 2020; 160 (7–8): 341–503.
21. Lin C.Y., Loven J., Rahl P.B., Paranal R.M., Burge C.B., Bradner J.E., et al. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell* 2012; 151 (1): 56–67.
22. Nie Z., Hu G., Wei G., Cui K., Yamane A., Resch W., et al. c-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell* 2012; 151 (1): 68–79.
23. Knoepfler P.S. Myc goes global: New tricks for an old oncogene. *Cancer Res* 2007; 67: 5061–3.
24. Seegmiller A.C., Garcia R., Huang R., Maleki A., Karandikar N.J., Chen W. Simple karyotype and bcl-6 expression predict a diagnosis of Burkitt lymphoma and better survival in IG-MYC rearranged high-grade B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2010; 23 (7): 909–20.
25. Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S., Wright G., Staudt L.M. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4 (2): a014282.
26. Kulis J., Sedek L., Slota L., Perkowski B., Szczepanski T. Commonly Assessed Markers in Childhood BCP-ALL Diagnostic Panels and Their Association with Genetic Aberrations and Outcome Prediction. *Genes (Basel)* 2022; 13 (8): 1374.
27. Li S., Lew G. Is B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With a Mature Phenotype and L1 Morphology a Precursor B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma or Burkitt Leukemia/Lymphoma? *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1340–4.
28. Hassan R., Felisbino F., Stefanoff C.G., Pires V., Klumb C.E., Dobbin J., et al. Burkitt lymphoma/leukaemia transformed from a precursor B cell: clinical and molecular aspects. *Eur J Haematol* 2008; 80 (3): 265–70.
29. Borkhardt A., Henze G. B-cell precursor leukemias with MYC-rearrangement come into the limelight. *Haematologica* 2023; 108 (3): 659–60.
30. Li Y., Gupta G., Molofsky A., Xie Y., Shihabi N., McCormick J., et al. B Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma with Burkitt-like Morphology and IGH/MYC Rearrangement: Report of 3 Cases in Adult Patients. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (2): 269–76.
31. Wagener R., Lopez C., Kleinheinz K., Bausinger J., Aukema S.M., Nagel I., et al. IG-MYC (+) neoplasms with precursor B-cell phenotype are molecularly distinct from Burkitt lymphomas. *Blood* 2018; 132 (21): 2280–5.
32. King R.L., McPhail E.D., Meyer R.G., Vasmatzis G., Pearce K., Smadbeck J.B., et al. False-negative rates for MYC fluorescence *in situ* hybridization probes in B-cell neoplasms. *Haematologica* 2019; 104 (6): e248–51.
33. Peterson J.F., Pitel B.A., Smoley S.A., Vasmatzis G., Smadbeck J.B., Greipp P.T., et al. Elucidating a false-negative MYC break-apart fluorescence *in situ* hybridization probe study by next-generation sequencing in a patient with high-grade B-cell lymphoma with IGH/MYC and IGH/BCL2 rearrangements. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019; 5 (3): a004077.
34. Sharma P., Singal S., Costello P., Krishnan K. Burkitt lymphoma: interpreting FISH testing for MYC gene rearrangements. *BMJ Case Rep* 2022; 15 (2): e246687.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.01.2025
Принята к печати 19.02.2025



EDN: QUKIUL

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

Пегилированная аспарагиназа в индукции у детей с острым лимфобластным лейкозом промежуточного риска: результаты рандомизированного исследования

А.И. Карачунский^{1,2}, С.Н. Лагойко¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Л.И. Жарикова^{1,2}, О.И. Быданов¹, Н.В. Мякова¹, Л.А. Хачатрян¹, Д.В. Литвинов^{1,2}, А.М. Попов¹, А.В. Пшонкин¹, К.Л. Кондратчик^{1,2}, Л.Г. Фечина³, О.И. Плаксина⁴, Н.И. Пономарева⁵, В.В. Лебедев⁶, Э.Г. Бойченко⁷, О.В. Алейникова¹, Г.А. Новичкова¹

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

⁵Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁶ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁷СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность применения пэгаспаргазы на 3-й день индукции ремиссии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) промежуточного риска. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 1470 детей с ОЛЛ промежуточного риска. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: с введением пэгаспаргазы (1000 Е/м²) на 3-й день индукции и без применения данного препарата. В обеих группах не было обнаружено значимой разницы в бессобытийной выживаемости. В группе пациентов с введением пэгаспаргазы наблюдалась значимо более низкая кумулятивная частота рецидива: 8,3% против 13,1%, ($p = 0,02$). Снижение частоты рецидива было более выраженным у пациентов с В-линейным ОЛЛ, особенно у детей старше 10 лет. Между группами не было отмечено значимой разницы в ранней смертности, общей выживаемости и частоте реакций гиперчувствительности. Введение пэгаспаргазы на 3-й день индукции у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска значимо снизило частоту рецидива без увеличения токсичности. Это привело к внедрению введения пэгаспаргазы на 3-й день индукции в протокол «Москва–Берлин 2015» (ALL-MB 2015), который в настоящий момент рутинно применяется в России у детей и подростков с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокол «Москва–Берлин», пэгаспаргаза

Карачунский А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 116–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 20.01.2025

Accepted 19.02.2025

Pegylated asparaginase during induction therapy in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: results of a randomized study

A.I. Karachunskiy^{1,2}, S.N. Lagoyko¹, Yu.V. Rumyantseva^{1,2}, L.I. Zharikova^{1,2}, O.I. Bydanov¹, N.V. Myakova¹, L.A. Khachatryan¹, D.V. Litvinov^{1,2}, A.M. Popov¹, A.V. Pshonkin, K.L. Kondratchik^{1,2}, L.G. Fechina³, O.I. Plaksina⁴, N.I. Ponomaryova⁵, V.V. Lebedev⁶, E.G. Boychenko⁷, O.V. Aleinikova¹, 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

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁴Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

⁵Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁶Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Krai, Krasnodar

⁷Children's City Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

This study investigated the efficacy and safety of the use of pegaspargase on day 3 of remission induction in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). 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. The study included 1470 children with intermediate-risk ALL. The patients were randomized into two groups to receive pegaspargase (1000 IU/m²) on day 3 of induction or not to receive pegaspargase. There was no significant difference in event-free survival between the pegaspargase and non-pegaspargase groups. In the pegaspargase group, the cumulative incidence of relapse was significantly lower (8.3% vs. 13.1%; $p = 0.02$). A particularly notable reduction in relapse incidence was seen in the patients with B-lineage ALL, especially in those over 10 years of age. There were no significant differences in early mortality, overall survival, and incidence of hypersensitivity reactions between the two groups. The administration of pegaspargase on day 3 of induction in the patients with intermediate-risk ALL significantly reduced relapse rates without increasing toxicity. This finding led to the inclusion of pegaspargase in the updated ALL MB 2015 protocol, which is now routinely used in the treatment of children and adolescents with ALL in Russia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, the Moscow-Berlin protocol, pegaspargase

Карачунский А.И., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 116–25.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

Correspondence:
Alexander I. Karachunskiy,
Dr. Med. Sci., Professor, Director
of the Institute of Oncology, Radiology
and Nuclear Medicine, 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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: aikarat@mail.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний у детей, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 2–5 лет. С 1991 г. в Российской Федерации для лечения детей с ОЛЛ применяются терапевтические протоколы российской научно-клинической мультицентровой группы «Москва–Берлин» [1]. Особенностью данной терапии является специальный длительный режим применения ключевого препарата аспарагиназы, что позволило отказаться от высокодозных элементов химиотерапии и тем самым резко снизить ее токсичность [2]. Противоопухолевый механизм действия аспарагиназы хорошо известен и детально описан. В силу низкой экспрессии аспарагинсинтетазы в лейкоэмических клетках и длительного истощения аспарагина в плазме происходит ингибирование синтеза белков и гибель опухолевых клеток в крови и спинномозговой жидкости [3]. Деятельность нормальных клеток при этом осуществляется в полной мере за счет активности собственной аспарагинсинтетазы.

Исторически первым используемым препаратом была нативная аспарагиназа *E. coli*, широко применяющаяся и в настоящее время. К относительным недостаткам нативной аспарагиназы можно отнести короткое время полувыведения, обуславливающее частое введение препарата, а также высокую частоту развития аллергических реакций, характеризующихся широким диапазоном клинических проявлений и их степени тяжести – от крапивницы до анафилактического шока [4]. Помимо аллергии частыми проявлениями токсичности являются панкреатит, нарушения функции печени и свертываемости крови.

Дальнейшая оптимизация терапии L-аспарагиназой в целях уменьшения токсичности при сохранении эффективности являлась одной из целей протокола «Москва–Берлин 2002» (ALL-MB 2002). В рамках этого протокола пациенты стандартного риска рандомизировались в 1 из 2 групп терапии L-аспарагиназой (10 000 и 5 000 МЕ/м²) с дальнейшим проведением сравнительной оценки эффективности и профиля безопасности указанных режимов дозирования. В обеих группах L-аспарагиназа вводилась в фазе консолидации. Результаты сравнения не продемонстрировали статистически значимой разницы в частоте бессобытийной выживаемости (БСВ) между 2 группами дозирования L-аспарагиназы, тогда как была отмечена значимая разница в частоте развития смерти в ремиссии (6,5% и 2,7%; $p = 0,029$ в группах, получавших 10 000 МЕ/м² ($n = 354$) и 5 000 МЕ/м² ($n = 334$) соответственно) [5]. Несмотря в целом на положительные результаты, продемонстрированные в протоколе ALL-MB 2002, ранняя смертность среди всех пациентов оставалась относительно высокой – 4,21%. На

основании полученных данных было сделано предположение, что применение аспарагиназы с первых дней индукции, возможно, сопровождалось бы более ранним достижением ремиссии, улучшением ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, более ранней реконституцией костного мозга, сокращением длительности аплазии, уменьшением частоты тяжелых инфекций и снижением ранней смертности. Для проверки данной гипотезы было организовано и проведено пилотное исследование с ранним применением конъюгата аспарагиназы с полиэтиленгликолем (ПЭГ) на 3-и сутки индукции ремиссии. Результаты пилотного исследования подтвердили значительное улучшение ответа на терапию на 8, 15 и 36-е сутки индукции в группе с ранним применением ПЭГ-аспарагиназы [6]. Эти результаты стали предпосылкой для нового рандомизированного мультицентрового исследования «Москва–Берлин 2008» (ALL-MB 2008) с ранним применением пэгаспаргазы уже в первые дни индукции.

Пэгаспаргаза представляет собой конъюгат аспарагиназы *E. coli* с ПЭГ. Конъюгация с ПЭГ приводит к снижению протеолиза и уменьшению экскреции препарата почками. Время полувыведения пэгаспаргазы значительно выше по сравнению с таковым у других аспарагиназ. Так, при единичной внутримышечной инъекции препарата пациентам с впервые диагностированным ОЛЛ период полувыведения пэгаспаргазы составил 5,7 сут по сравнению с 1,3 сут у аспарагиназы *E. coli* и 0,65 сут у аспарагиназы Erwinia. Следовательно, пэгаспаргаза требует менее частого введения, что крайне важно, учитывая частые токсические побочные эффекты при применении нативной аспарагиназы, а также, по-видимому, реже вызывает аллергические реакции [7]. Так, в протоколе DFC 91-01 отмечена статистически значимая разница ($p = 0,02$) в частоте аллергических реакций между группой, получавшей пэгаспаргазу, и группой, получавшей нативную аспарагиназу [8].

Пэгаспаргаза в индукции с успехом применялась во многих протоколах лечения ОЛЛ у детей и подростков, в том числе в DFCI 11-001 [9], CCG 1962 [10], CALGB 10403 [11]: долгосрочная БСВ в DFCI 11-001 и CCG 1962 составила 85%, в CALGB 10403 – 60% (по этому протоколу помимо подростков лечение получали молодые взрослые) [7–9].

Особый интерес для нас представляет группа пациентов с ОЛЛ промежуточного риска в силу более неблагоприятного прогноза в отношении как БСВ, так и рецидивов по сравнению с пациентами стандартного риска [12]. В связи с этим предметом данного субанализа протокола ALL-MB 2008 явилась оценка эффективности и профиля безопасности применения пэгаспаргазы в фазу индукции у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска.

Первоначально в протоколе ALL-MB 2008 были продемонстрированы значимые различия в минимальной остаточной болезни (МОБ) между пациентами промежуточного риска, рандомизированными в группу пэгаспаргазы на 3-й день индукции, и пациентами, рандомизированными в группу без пэгаспаргазы: частота МОБ-негативной ремиссии в конце индукции составила 76,5% и 54,8% соответственно ($p = 0,001$) [13]. Известно, что наличие МОБ является одним из самых сильных неблагоприятных прогностических факторов и зачастую предиктором будущего клинического рецидива [14–16]. Тем не менее частота МОБ-негативной ремиссии – это лабораторная конечная точка, а первостепенный интерес представляют долгосрочные клинические исходы. В связи с чем предметом данной публикации является анализ влияния ПЭГ-аспарагиназы в ранний период индукции ремиссии на БСВ и кумулятивную частоту рецидивов (КЧР) у пациентов промежуточного риска. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ALL-MB 2008 (NCT01953770) – это многоцентровое рандомизированное исследование, в которое включались дети от 1 года до 18 лет с подтвержденным морфологически, цитохимически и иммунологически ОЛЛ.

Основные критерии исключения: наличие других злокачественных опухолей, тяжелые сопутствующие заболевания (пороки развития, болезни обмена веществ и др.), предшествующая цитостатическая терапия ОЛЛ, лечение в клинике, не принимающей участия в научно-клинической группе «Москва–Берлин».

Исследование проводилось с февраля 2008 г. по ноябрь 2014 г. База данных была заморожена 1 января 2023 г.

У всех пациентов, включенных в исследование, в целях принятия решения о необходимой риск-адаптированной терапии проводилась стратификация в 1 из 3 групп: стандартного, промежуточного и высокого риска. Стратификация на группы риска проводилась при диагностике заболевания, повторно при получении результатов молекулярно-генетического исследования и на 36-й день терапии.

Основные критерии стратификации пациентов по 3 вышеуказанным группам риска указаны в *таблице 1*.

Предметом данного анализа является группа промежуточного риска.

После регистрации и стратификации на группы риска в центральном офисе исследования ALL MB 2008 пациенты рандомизировались в рукава индукционной терапии в соответствии с определенной группой риска. В частности, пациенты промежуточного риска рандомизировались в соотношении 1:1 в 1 из 2 ветвей терапии: ветвь, в которой пациенты получали пэгаспаргазу в дозе 1000 ЕД/м² на 3-й день терапии, и ветвь, в которой пациенты не получали данный препарат. В остальной терапии пациентов промежуточного риска в фазу индукции не отличалась между рукавами рандомизации и включала в себя следующую схему:

- дексаметазон перорально 6 мг/м² с 1-го по 28-й день терапии с последующим уменьшением дозировки до 3 мг/м² в 29–31-й дни, 1,5 мг/м² в 32–34-й дни и 0,75 мг/м² в 35–36-й дни;
- винкристин внутривенно струйно 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) на 8, 15, 22, 29 и 36-й дни;
- даунорубин внутривенно капельно 45 мг/м² за 6 ч на 8-й и 22-й дни терапии;

Таблица 1
Критерии групп риска в протоколе ALL-MB 2008

Table 1
Risk group criteria in the ALL-MB-2008 protocol

Критерии стандартного риска Standard risk criteria	Критерии промежуточного риска Intermediate risk criteria	Критерии высокого риска High risk criteria
<p>Должны соблюдаться все критерии: All the criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инициальный лейкоцитоз < 30 000/мкл Initial WBC count < 30 000/μL 2. Отсутствует инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) No initial central nervous system (CNS) involvement 3. Размеры селезенки < 4 см Spleen size < 4 cm 4. Отсутствует пре-Т-/Т-иммунология No pre-T/T immunophenotype 5. Нет t(4;11) и/или t(9;22) Absence of t(4;11) and/or t(9;22) 6. Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии Remission is achieved on Day 36 of treatment 	<p>Должны соблюдаться все критерии: All the criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Достижение ремиссии к 36-му дню терапии при отсутствии t(4;11) и/или t(9;22) Remission is achieved on Day 36 of treatment in the absence of t(4;11) and/or t(9;22) ИЛИ OR 2. В-линейный иммунофенотип и как минимум одно из следующих условий: инициальный лейкоцитоз < 100 000/мкл, но \geq 30 000/мкл; размер селезенки \geq 4 см; инициальное поражение ЦНС B-lineage immunophenotype and at least one of the following criteria: initial WBC count < 100 000/μL, but \geq 30 000/μL; spleen size \geq 4 cm; initial CNS involvement 3. Пре-Т-/Т-иммунология Pre-T/T immunophenotype 	<p>Должен соблюдаться хотя бы один из следующих критериев: At least one of the following criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Наличие t(4;11) The presence of t(4;11) 2. Наличие t(9;22) The presence of t(9;22) 3. Инициальный лейкоцитоз \geq 100 000/мкл при В-линейной иммунологии Initial WBC count \geq 100 000/μL in B-lineage immunophenotype 4. Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии No remission on Day 36 of treatment

- метотрексат/цитарабин/преднизолон интратекально в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-й дни лечения.

Интратекальная терапия группы промежуточного риска в основном соответствовала таковой для группы стандартного риска, но использовались другие дозы цитарабина для интратекального введения.

В случае достижения полной ремиссии на 36-й день пациенты получали консолидацию и поддерживающую терапию согласно протоколу ALL-MB 2008.

Эффективность терапии оценивалась по 2 конечным точкам:

1) БСВ у пациентов промежуточного риска, получивших ПЭГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м² на 3-й день фазы индукции ремиссии по сравнению с пациентами, не получившими таковой;

2) КЧР заболевания у пациентов промежуточного риска, получивших ПЭГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м² на 3-й день фазы индукции ремиссии по сравнению с пациентами, не получившими ее.

При оценке БСВ отдельными событиями считались смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). Критериями достижения полной ремиссии являлись следующие: а) наличие $\leq 5\%$ бластов в костном мозге при нормальной или немного сниженной клеточности; б) отсутствие экстрамедуллярного поражения; в) отсутствие при терапевтической люмбальной пункции на 29-й день лейкозных клеток в ликворе в соответствии с протоколом.

Статистический анализ

БСВ оценивалась по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический критерий log-rank. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась дата постановки диагноза ОЛЛ. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам

использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в протокол были включены 3466 пациентов, из них 1470 промежуточного риска. Иммунофенотип бластов, хромосомные аномалии и наличие бластов в периферической крови определялись всегда, когда это было возможно ($n = 3423$). Подавляющее большинство пациентов как в общей популяции, так и в группе промежуточного риска были младше 10 лет, относились к группам стандартного и промежуточного риска и имели В-линейный иммунофенотип лейкоэмических клеток.

Рандомизация на ПЭГ-аспарагиназу в индукции (ПЭГ+) либо ее отсутствие (ПЭГ-) была возможна только в медицинских центрах, имеющих доступ к ней в период лечения пациента. Общее число таких больных во всех медицинских центрах составило 1051, родители либо законные представители 150 из них отказались от рандомизации по тем или иным причинам. Таким образом, рандомизирован был 901 пациент (456 пациентов в группе ПЭГ+ и 445 пациентов в группе ПЭГ-) (рисунок 1).

Инициальные характеристики рандомизированных пациентов и ответ на терапию на 15-е сутки индукции ремиссии представлены в таблице 2. Видно, что никаких различий между 2 группами рандомизированных пациентов не обнаружено. В обеих группах с одинаковой частотой преобладали мальчики, пациенты в возрасте младше 10 лет, в 2/3 случаев селезенка была ≥ 4 см. Инициальный лейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у $\sim 30\%$ пациентов. В-линейный иммунофенотип был обнаружен в $\sim 80\%$ случаев в обеих группах.

Все пациенты группы промежуточного риска ($n = 1470$) получили терапию согласно протоколу. В общей популяции пациентов промежуточного риска ($n = 1470$) БСВ составила 79% (95% довери-

Рисунок 1

Схема исследования и результаты рандомизации

Figure 1

Study flow chart and the results of randomization



тельный интервал (ДИ) 78–80), 1112 пациентов на момент анализа данных находились в ремиссии. КЧР в группе промежуточного риска составила 12,1% (95% ДИ 11,3–13,1), или 178 рецидивов. Среди рецидивов преобладали изолированные костномозговые. Вторичные злокачественные новообразования были диагностированы у 0,5% пациентов промежуточного риска ($n = 8$), ранняя летальность – у 3,1% ($n = 46$), летальность в ремиссии – у 5% ($n = 74$).

Результаты лечения в зависимости от рукава рандомизации представлены в *таблице 3* и на *рисунке 2*. Среди рецидивов преобладали изолированные костномозговые. Вторичные злокачественные новообразования были диагностированы у 0,7% ($n = 6$) пациентов промежуточного риска, ранняя летальность – у 3,1% ($n = 28$), летальность в ремиссии – у 3,8% ($n = 34$).

Не было обнаружено различий между группами по уровню ранней летальности, достижения ремиссии, а также летальности от терапии в полной ремиссии. Однако количество рецидивов в группе ПЭГ– оказалось достоверно больше, чем таковое в группе ПЭГ+. При анализе рецидивов в зависимости от локали-

зации было обнаружено, что число изолированных костномозговых рецидивов было более чем в 2 раза больше в группе ПЭГ– по сравнению с таковым в группе ПЭГ+. В то же время никаких различий по числу экстрамедуллярных рецидивов между группами обнаружено не было.

Кривые БСВ и КЧР в группах ПЭГ– и ПЭГ+ представлены на *рисунке 2*. Различий по БСВ для всех рандомизированных больных между группами обнаружено не было, и она составила $80 \pm 2\%$ и $82 \pm 2\%$ ($p = 0,24$) соответственно. В то же время были обнаружены достоверные различия по КЧР между 2 группами: она оказалась достоверно выше в группе ПЭГ– по сравнению с таковой в группе ПЭГ+ ($13,1 \pm 1,6\%$ против $8,3 \pm 1,3\%$; $p = 0,02$) (*рисунк 2А*). Однофакторный анализ обнаружил еще ряд существенных различий. При анализе БСВ и КЧР в зависимости от иммунофенотипа оказалось, что у больных с В-линейным ОЛЛ в группе ПЭГ– БСВ оказалась достоверно ниже, чем таковая у пациентов в группе ПЭГ+, составив соответственно $79 \pm 2\%$ и $85 \pm 2\%$ ($p = 0,02$), а КЧР в группе пациентов ПЭГ– была в 2 раза выше, чем таковая в группе ПЭГ+ ($13,3 \pm 1,8\%$

Таблица 2
Инициальные характеристики пациентов

Table 2
Initial patient characteristics

Параметр Parameter		ПЭГ– PEG–		ПЭГ+ PEG+		p
		n	%	n	%	
Всего Total		445	100,0	456	100,0	
Пол Sex	Мужской Male	256	57,5	253	55,5	0,54
	Женский Female	189	42,5	203	44,5	
Возраст, годы Age, years	< 10	359	80,7	373	81,8	0,67
	≥ 10	86	19,3	83	18,2	
Селезенка, см Spleen, cm	< 4	140	31,5	136	29,8	0,59
	≥ 4	305	68,5	320	70,2	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC count, $\times 10^9/\text{L}$	< 50	311	69,9	320	70,2	0,92
	≥ 50	134	30,1	136	29,8	
Имунофенотип Immunophenotype	Пре-В Pre-B	347	78,0	365	80,0	0,45
	T	93	20,90	88	19,30	0,5488
	Неизвестен Unknown	5	1,12	3	0,66	0,4562
Вовлечение ЦНС CNS involvement	Нет No	422	94,83	433	94,96	0,9322
	Да Yes	23	5,17	18	3,95	0,3792
	Неизвестно Unknown	0	0,00	3	0,66	0,0865
Хромосомные аномалии Chromosomal abnormalities	t(12;21)	51	11,46	41	8,99	0,2209
	t(1;19)	10	2,25	20	4,39	0,0736
	t(11;19)	1	0,22	2	0,44	0,5774
	Неизвестно Unknown	45	10,11	40	8,77	0,4913
Бласты в костном мозге на 15-й день, % Blast cells in the bone marrow of Day 15, %	< 10	336	75,51	391	85,75	< 0,0001
	≥ 10 < 30	57	12,81	33	7,24	0,0052
	≥ 30	38	8,54	17	3,73	0,0025
	Неизвестно Unknown	14	3,15	15	3,29	0,9029

против $6,0 \pm 1,3\%$; $p = 0,0007$) (рисунок 2Б). Дополнительный анализ показал достоверные различия между группами ПЭГ– и ПЭГ+ пациентов с В-линейным ОЛЛ в возрастных группах младше и старше 10 лет, причем наиболее разительные отличия были получены в группе старше 10 лет, где БСВ для пациентов группы ПЭГ– составила всего $58 \pm 7\%$ против $75 \pm 6\%$ в группе ПЭГ+ ($p = 0,05$), а количество рецидивов среди подростков с В-линейным ОЛЛ в группе ПЭГ– оказалось более чем в 2 раза больше, чем таковое в группе ПЭГ+ (рисунок 2В, Г). Различий по БСВ и КЧР между группами ПЭГ– и ПЭГ+ пациентов с Т-клеточным вариантом лейкемии обнаружено не было.

Реакций гиперчувствительности на пэгаспаргазу в индукции и иных побочных эффектов, связанных с ее введением, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность комбинированных режимов химиотерапии, включающих ПЭГ-аспарагиназу, у пациентов детского возраста с впервые диагностированным ОЛЛ подробно изучалась в ряде педиатрических протоколов, в том числе в CCG 1962, DFCI 05-001, UKALL 2003, UKALL 2011 и NOPHO 2008. Трех- или 5-летняя БСВ независимо от риска по результатам этих исследований составляла 83–94% [9, 17–19]. В CCG 1962 и DFCI 05-001

проводилось прямое сравнение пэгаспаргазы и нативной аспарагиназы *E. coli*: оба препарата показали сходную эффективность в отношении БСВ (CCG 1962: 3-летняя БСВ 83% и 79% для пэгаспаргазы и нативной аспарагиназы соответственно; DFCI 05-001: 5-летняя БСВ 90% и 89% соответственно) [9, 15]. В обоих исследованиях БСВ была вторичной конечной точкой, и, следовательно, мощность исследований не рассчитывалась для достижения значимых различий в БСВ между группами пациентов. В исследованиях CCG 1962 и DFCI 05-001 пэгаспаргаза вводилась в стандартной дозе 2500 Е/м². При этом в 2 других крупных педиатрических протоколах – UKALL 2003 и NOPHO 2008 – в целях уменьшения токсичности терапии пэгаспаргаза применялась в сниженной дозе 1000 Е/м². В протоколе NOPHO 2008 оценивалась сывороточная активность аспарагиназы, в качестве порога достижения деплеции аспарагина было принято стандартное значение 100 МЕ/л. Из 614 пациентов, у которых оценивалась аспарагиназная активность, у 580 (94,5%) была достигнута деплеция аспарагина. БСВ составила 92,2% (95% ДИ 88,6–95,8) и 90,8% (95% ДИ 87,0–94,6) в зависимости от числа инъекций пэгаспаргазы. В протоколах UKALL 2003 и UKALL 2011, где пэгаспаргаза также применялась в дозе 1000 Е/м², тоже оценивалась сывороточная активность аспарагиназы с тем же пороговым значением. В объединенном анализе протоколов UKALL 2003 и UKALL 2011 процент паци-

Таблица 3
Исходы терапии в зависимости от рукава рандомизации

Table 3
Treatment outcomes according to randomization groups

Параметр Parameter	ПЭГ– PEG–		ПЭГ+ PEG+		p	
	n	%	n	%		
Всего Total	445	100,00	456	100,00		
Ранняя летальность Early mortality	12	2,70	16	3,51	0,4824	
Полная ремиссия Complete remission	433	97,30	440	96,49	0,4824	
Рецидивы Relapses	58	13,03	37	8,11	0,0162	
Локализация Site	Костный мозг Bone marrow	38	8,54	17	3,73	0,0025
	ЦНС CNS	3	0,67	5	1,10	0,4992
	Яички Testicles	2	0,45	3	0,66	0,6736
	Костный мозг и ЦНС Bone marrow and CNS	8	1,80	7	1,54	0,758
	Костный мозг и яички Bone marrow and testicles	4	0,90	4	0,88	0,9723
	Другая Other	3	0,67	1	0,22	0,3045
Вторичные злокачественные новообразования Secondary malignancies	2	0,45	4	0,88	0,4299	
Летальность в полной ремиссии Mortality in complete remission	16	3,60	18	3,95	0,7816	
Потеря из-под наблюдения Loss to follow-up	14	3,15	21	4,61	0,2571	
Продолжающаяся ремиссия Continuous remission	343	77,08	360	78,95	0,4982	

Рисунок 2

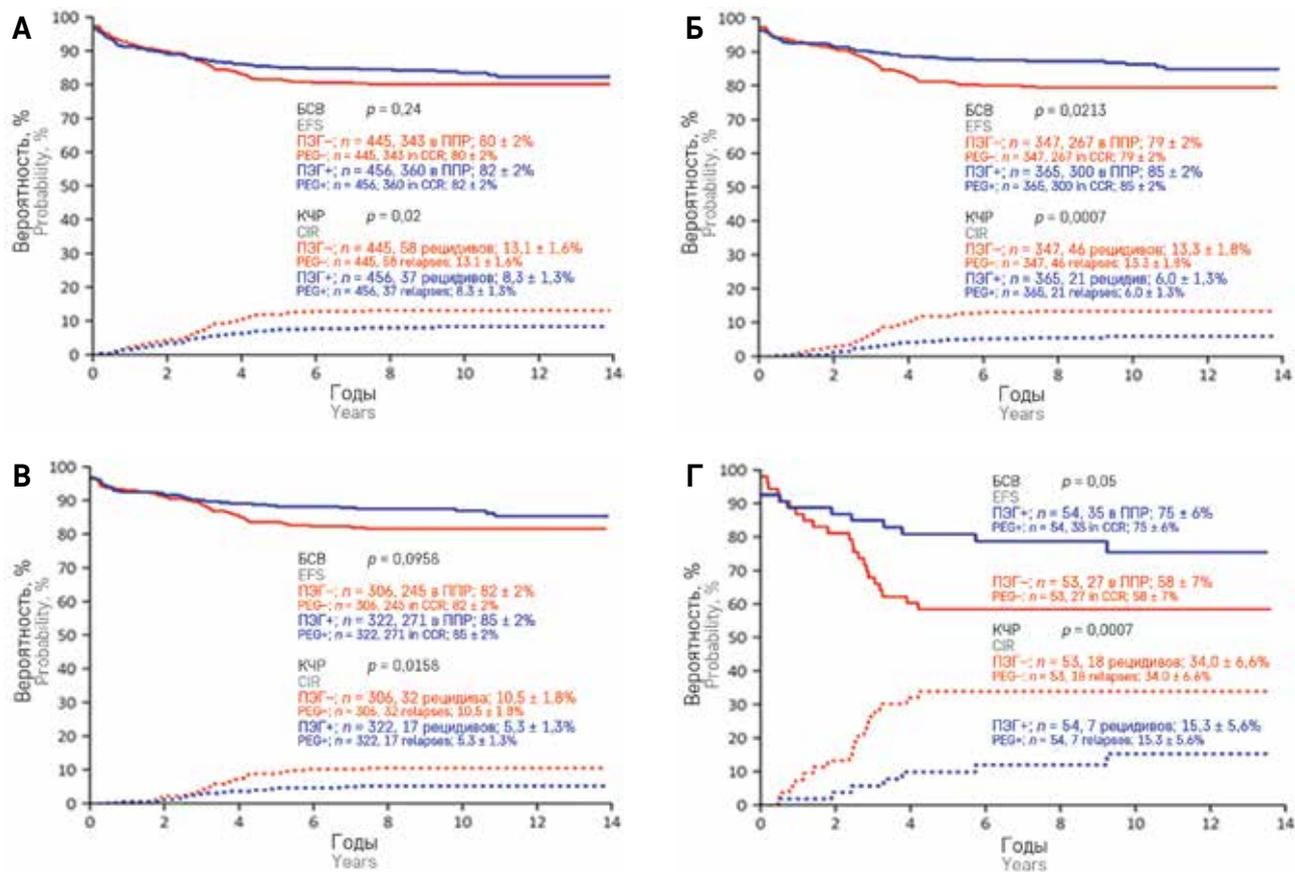
БСВ и КЧР в группах ПЭГ- и ПЭГ+

А – все рандомизированные пациенты ($n = 901$); Б – все больные с В-линейным вариантом ОЛЛ; В – больные с В-линейным вариантом ОЛЛ младше 10 лет; Г – больные с В-линейным вариантом ОЛЛ старше 10 лет. ППР – полная продолжительная ремиссия

Figure 2

Event-free survival (EFS) and the cumulative incidence of relapse (CIR) in the PEG- and PEG+ groups

А – all randomized patients ($n = 901$); Б – all patients with B-lineage ALL; В – patients with B-lineage ALL below 10 years old; Г – patients with B-lineage ALL above 10 years old. CCR – continuous complete remission



ентов, не достигших порогового значения аспарагиназной активности в индукции на 4-й день, составил 15% [20]. При этом 5-летняя БСВ составила 94,4% (95% ДИ 93,1–95,6) и 83,6% (95% ДИ 81,4–85,5) в зависимости от наличия МОБ в конце индукции [21]. Таким образом, есть основания полагать, что снижение дозы пэгаспаргазы до 1000 Е/м² не приводит к снижению степени деплеции аспарагина сыворотки и ухудшению клинических исходов при меньшей токсичности. Большая безопасность меньших доз пэгаспаргазы была продемонстрирована у взрослых пациентов с ОЛЛ: меньшая частота проявлений токсичности III и IV степени наблюдалась у пациентов, получавших пэгаспаргазу в дозе ≤ 1000 МЕ/л по сравнению с группой со стандартными дозами (> 1000 МЕ/л) ($p = 0,02$) при сохранении терапевтических уровней аспарагиназы. Сопоставимая активность пэгаспаргазы в дозе 1000 МЕ/л при меньшей токсичности стала предпосылкой к использованию препарата в этой дозе в протоколе ALL-MB 2008 [21].

В нашем исследовании КЧР в общей популяции пациентов промежуточного риска, получивших лечение по ALL-MB 2008, составила 12,1% (95% ДИ 11,3–13,1), что сопоставимо с результатами международных педиатрических протоколов: например, частота рецидивов в протоколе ALL-BFM 95 в группе промежуточного риска составила 16,8% (рецидивировали 197/1157 пациентов) [22]. В то же время следует отметить, что критерии промежуточного риска в нашем протоколе и в протоколе ALL-BFM 95 различались (последний не учитывал размер селезенки и инициальное поражение ЦНС, при этом нижняя граница лейкоцитоза для промежуточного риска – 20 000/мкл, а возраст на момент диагноза – младше 1 года либо старше 6 лет), что не позволяет производить прямое сравнение результатов этих протоколов. Полученные в нашем исследовании статистически значимые различия в КЧР между группами рандомизации (8,3% против 13,2%; $p = 0,02$) соотносятся с полученными ранее данными о большей частоте МОБ-негативной ремиссии в группе введения пэгас-

паргазы в индукции. Тем не менее значимых различий в БСВ между группами выявлено не было: $82 \pm 2\%$ в группе ПЭГ+ и $80 \pm 2\%$ в группе ПЭГ– ($p = 0,24$). При этом протокол ALL BFM 95 показал сходную с нашими результатами выживаемость в группе промежуточного риска на фоне терапии нативной аспарагиназой в индукции (6-летняя БСВ составила $79,7 \pm 1,2\%$) [22]. Учитывая, что участие в рандомизированном исследовании того или иного медицинского центра зависело от доступа к ПЭГ-аспарагиназе, возможно, наше исследование не обладало мощностью, необходимой для обнаружения значимой разницы в БСВ между группами. Тем не менее при проведении однофакторного анализа были получены достоверные различия в БСВ среди больных с В-линейным вариантом ОЛЛ (рисунок 2Б). Причем наиболее разительные отличия в пользу группы ПЭГ+ были получены у подростков с В-линейным ОЛЛ (рисунок 2Г). Это особенно важно, так как у подростков результаты лечения всегда были хуже, чем у детей младшего возраста [11, 23]. Отсутствие различий среди больных с Т-клеточным вариантом лейкемии может быть связано с его значительной гетерогенностью. Однако такой возможности в национальном масштабе в период проведения исследования ALL-MB 2008, как более тонкое и точное разделение больных на подгруппы T1, T2, T3 и T4, а также выделение нового варианта ETP, не было.

Ранняя летальность в общей популяции в нашем исследовании, независимо от риска, составила 2,5%. Это ниже чем в ALL-MB 2002 (3,93%), но все же несколько выше, чем в результатах протоколов западных стран: в одном из самых крупных исследований долгосрочных исходов ОЛЛ у детей в США частота несвязанной с рецидивом/прогрессией летальности (т. е. ранняя летальность и летальность в ремиссии) составила 1,57% для пациентов, получавших лечение после 2000 г. [24]. При этом необходимо отметить, что следует избегать прямых сравнений результатов разных протоколов на разных популяциях при существенных различиях в сопутствующей терапии и организации оказания медицинской помощи в разных странах. В то же время очевидно, что дальнейшее уменьшение токсичности терапии ОЛЛ и снижение летальности возможны только при условии улучшения сопроводительной терапии и обеспечения своевременной госпитализации больных детей в специализированные центры.

В нашем исследовании в индукции не было отмечено ни одного случая клинически значимой гиперчувствительности в ответ на введение ПЭГ-аспарагиназы. По литературным данным, частота реакций гиперчувствительности в ответ на введение ПЭГ-аспарагиназы колеблется в широких пределах – от 0,4 до 41% [25–30]. Это может объясняться сово-

купностью различных причин: используемой дозой, путем введения препарата, характеристиками пациентов, принятой системой классификации реакций гиперчувствительности и особенностями репортирования нежелательных явлений в том или ином медицинском центре. При всех этих особенностях вероятность развития реакции гиперчувствительности при введении пэгаспаргазы, как и аспарагиназа в целом, повышается при увеличении числа введений препарата: в одном из анализов, проведенном на 16 534 пациентах в протоколах COG, отношение шансов возникновения клинически значимой реакции гиперчувствительности для пациентов, получивших 3 введения ПЭГ-аспарагиназы и более, и пациентов, получивших 2 введения (контроль), составило 13,6 ($p < 0,0001$) [20]. Кроме того, частота реакций гиперчувствительности при применении пэгаспаргазы в индукции, по данным недавнего метаанализа, проведенного L. Brigita и соавт., значимо меньше по сравнению с ее применением в постиндукции: 2% (95% ДИ 1–3) против 8% (95% ДИ 5–11%) [31]. Эта же закономерность обнаружена в обсуждаемых выше протоколах UKALL 2003 и UKALL 2011: явления гиперчувствительности чаще наблюдались в постиндукции. Так, в подавляющем большинстве случаев (15 (94%) из 16 для UKALL 2003 и 37 (90) из 41 для UKALL 2011) гиперчувствительность регистрировалась при применении режима С, включавшего 8 дополнительных введений пэгаспаргазы в постиндукции, при этом 13 (87%) из 15 и 18 (82%) из 22 проявлений гиперчувствительности для UKALL 2003 и UKALL 2011 соответственно зарегистрированы именно в постиндукции [18]. Не исключено, что доза в 1000 E/m^2 и, соответственно, меньшая по сравнению с 2500 E/m^2 кумулятивная доза тоже способствовали уменьшению риска гиперчувствительности. Учитывая, что ПЭГ-аспарагиназа в нашем исследовании вводилась однократно в индукции в дозе 1000 E/m^2 , отсутствие реакций гиперчувствительности представляется вполне закономерным.

В настоящем исследовании имелись ограничения, главное из которых – зависимость участия того или иного медицинского центра от доступности пэгаспаргазы в период включения пациентов. Таким образом, ряд клиник оказались исключенными из исследования по экономическим причинам, что потенциально могло повлиять на результаты. Кроме того, наше исследование – открытое, что также увеличивает риск систематических ошибок. Однако это не уменьшает значимость его результатов, так как исходя из анализа находящейся в открытом доступе литературы, это первое рандомизированное многоцентровое исследование, в котором ПЭГ-аспарагиназа сравнивалась с ее отсутствием в индукции и которое показало положительный результат в отношении числа

рецидивов у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска, а сам протокол стал стандартом ведения педиатрической популяции с ОЛЛ в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что разовое введение пэгаспаргазы в дозе 1000 МЕ/л в индукции уменьшало частоту клинических рецидивов у детей с ОЛЛ промежуточного риска и не сопровождалось реакциями гиперчувствительности. По результатам описанного исследования в протокол ALL-MB 2015 было внедрено использование пэгаспаргазы на 3-й день индукции, что в настоящий момент рутинно используется у подавляющего большинства пациентов с ОЛЛ детского и подросткового возраста в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Lagoiko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>
Roumiantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakow A., Mahortih T., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008; 22 (6):1144–53.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва–Берлин. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007; 6 (4): 13–22. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I. Optimization of treatment for children with acute lymphoblastic leukemia in Russia and Belarus: Moscow–Berlin treatment strategy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2007; 6 (4): 13–22. (In Russ.)].
- Heo Y.-A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs* 2019; 79 (7): 767–77.
- Woods D., Winchester K., Towerman A., Gettinger K., Carey C., Timmermann K., et al. From the Children's Oncology Group: evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34 (6): 387–96.
- Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow–Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12.
- Фукс О.Ю., Кондратчик К.Л., Мякова Н.В., Карачунский А.И. Ранний ответ на терапию при использовании ПЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза. Гематология и трансфузиология 2007; 52 (6): 22–6. [Fuks O.Yu., Kondratichik K.L., Myakova N.V., Karachunskiy A.I. Early response to treatment of acute lymphoblastic leukemia with PEG asparaginase administered during a cytoreductive phase. *Hematology and transfusiology* 2007; 52 (6): 22–6. (In Russ.)].
- Kamisaki Y., Wada H., Yagura T., Matsushima A., Inada Y. Reduction in immunogenicity and clearance rate of *Escherichia coli* L-asparaginase by modification with monomethoxy-polyethylene glycol. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216 (2): 410–4.
- Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., Asselin B.L., Barr R.D., Clavell L.A., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana–Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97 (5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1211
- Vrooman L., Blonquist T., Supko J.G., Supko J.G., Hunt S.K., Cronholm S.M., et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol* 2021; 39 (31): 3496–505.
- Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., Sather H., Bostrom B.C., Cohen L.J., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002; 99 (6): 1986–94.
- Stock W., Luger S.M., Advani A.S., Yin J., Harvey R.C., Mullighan C.G., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133 (14): 1548–59.
- Bartram J., O'Connor D., Enshaei A., Moorman A.V., Harrison C., Wade R., et al. Long Term Overall Survival of Greater Than 98% in Childhood ALL Patients with Good Risk Features and Low Risk MRD: Results from a Large Multi-Center Randomized Controlled

- Trial, UKALL 2003, ASH 2015, Oral session. [Electronic resource] URL: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper84403.html> (accessed 06.02.2025).
13. Popov A., Bydanov O., Roumiantseva J., et al. Peg-Asparaginase Administration on Day 3 of Remission Induction Accelerates MRD Response in Children with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 3983.
 14. Zhou J., Goldwasser M.A., Li A., Dahlberg S.E., Neuberg D., Wang H., et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2007; 110 (5): 1607–11.
 15. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111 (12): 5477–85.
 16. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G., Dworzak M.N., Ratei R., Silvestri D., et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27 (31): 5168–74.
 17. Place A.E., Stevenson K.E., Vrooman L.M., Harris M.H., Hunt S.K., O'Brien J.E., et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* l-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16): 1677–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00363-0
 18. Vora A., Goulden N., Wade R., Mitchell C., Hancock J., Hough R., et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9
 19. Albertsen B.K., Grell K., Abrahamson J., Lund B., Vettenranta K., Jónsson Ó.G., et al. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1638–46. DOI: 10.1200/JCO.18.01877
 20. Sidhu J., Masurekar A.N., Gogoi M.P., Fong C., Ioannou T., Lodhi T., et al. Activity and toxicity of intramuscular 1000 iu/m² polyethylene glycol-*E. coli* L-asparaginase in the UKALL 2003 and UKALL 2011 clinical trials. *Br J Haematol* 2022; 198: 142–50.
 21. Derman B.A., Streck M., Wynne J., Christ T.N., Curran E., Stock W., Knoebel R.W. Efficacy and toxicity of reduced vs. standard dose pegylated asparaginase in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020; 61 (3): 614–22.
 22. Möricke A., Reiter A., Zimmermann M., Gadner H., Stanulla M., Dördelmann M., et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477–89.
 23. Карачунский А.И., Бурштейн Е.С., Варфоломеева С.П., Тимаков А.М. Промежуточный анализ мультицентрового исследования ALL-MB 91 и ALL-BPM 90: результаты терапии подростков с ОЛЛ. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2002; 2: 24–9. [Karachunskiy A.I., Burshtein E.S., Varfolomeeva S.R., Timakov A.M. An interim analysis of the ALL-MB 91 and ALL-BPM 90 studies: treatment results in adolescents with ALL. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2002; 2: 24–9. (In Russ.)].
 24. Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S., Winick N.J., et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1663–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018
 25. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., Evans W.E., Sandlund J.T., Rivera G.K., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1525–32.
 26. Zalewska-Szewczyk B., Andrzejewski W., Mlynarski W., Jedrychowska-Dańska K., Witas H., Bodalski J. The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 931–6.
 27. Raetz E.A., Salzer W.L. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 554–63.
 28. Liu C., Kawedia J.D., Cheng C., Pei D., Fernandez C.A., Cai X., et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 2303–9.
 29. Nachman J.B., Sather H.N., Senses M.G., Trigg M.E., Cherlow J.M., Lukens J.N., et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1663–71.
 30. Burke M.J., Devidas M., Maloney K., Angiolillo A., Schore R., Dunsmore K., et al. Severe pegaspargase hypersensitivity reaction rates (grade ≥ 3) with intravenous infusion vs intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on children's oncology group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (7): 1624–33.
 31. Brigitha L., Fiocco M., Pieters R., Klug Albertsen B., Escherich G., Lopez-Lopez E., et al. A Meta-Analysis of Hypersensitivity to Pegylated *Escherichia coli* Asparaginase Used As First-Line Treatment in Contemporary Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Protocols. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 2308.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.01.2025
Принята к печати 14.02.2025



EDN: NGMXHA

Контактная информация:

Пшонкин Алексей Вадимович,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
врач-детский онколог, заведующий
стационаром кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ya@apshonkin.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

Особенности мультимерного профиля и функции фактора Виллебранда у детей и молодых взрослых с эссенциальной тромбоцитемией

А.В. Пшонкин, А.В. Богданов, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, С.А. Лебедева, О.В. Лотонина, Н.С. Сметанина, П.А. Жарков

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

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – клональное миелопролиферативное заболевание с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов. Геморрагические проявления при ЭТ во многом зависят от степени снижения активности фактора фон Виллебранда (vWF), которое неравномерно относительно концентрации антигена, что может быть связано с повышенной утилизацией наиболее гемостатически активных высокомолекулярных изоформ vWF. Цель исследования – провести анализ клинико-лабораторных проявлений, а также мультимерного профиля и функциональных особенностей vWF у детей с ЭТ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пятерым пациентам с ЭТ проведено исследование количества тромбоцитов, уровня ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) и антигена vWF (vWF:Ag), фактор VIII-связывающей способности vWF (vWF:FVIIIb) и коллаген-связывающей способности vWF (vWF:CB), а также выполнен мультимерный анализ vWF с количественной оценкой различных мультимерных изоформ. У всех пациентов отмечалось снижение активности vWF менее 50%, при этом антиген vWF не выходил за пределы референтных значений. Отмечалась выраженная связь между тромбоцитозом и снижением vWF:RCo (коэффициент Пирсона $-0,975$, $p = 0,005$), а также vWF:CB (коэффициент Пирсона $-0,916$, $p = 0,029$). Ни у одного пациента не было выявлено изменений со стороны стандартных коагулологических тестов или снижения vWF:FVIIIb. Анализ распределения мультимеров vWF показал снижение концентрации высокомолекулярных изоформ vWF. При проведении корреляционного анализа достоверной связи количества тромбоцитов, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB с концентрацией различных мультимерных изоформ vWF выявлено не было. Геморрагический синдром в виде генерализованных экхимозов и петехий отмечался у 1 пациента с vWF:RCo, равной 0. Пациенты с ЭТ имеют уникальные лабораторные особенности, которые, по-видимому, не коррелируют с клиническими проявлениями. Особого внимания заслуживают особенности структуры и функции vWF, характеризующиеся снижением концентрации высокомолекулярных изоформ vWF, а также резким снижением vWF:RCo, которые не соответствуют степени снижения vWF:CB. vWF:CB, вероятно, может служить одним из критериев оценки риска геморрагических проявлений.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, миелопролиферативные заболевания, свертывание крови, фактор Виллебранда

Пшонкин А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 126–32. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 17.01.2025
Accepted 14.02.2025

Von Willebrand factor multimer profile and function in children and young adults with essential thrombocythemia

A.V. Pshonkin, A.V. Bogdanov, A.V. Poletaev, E.A. Seryogina, S.A. Lebedeva, O.V. Lotonina, N.S. Smetanina, P.A. Zharkov

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

Essential thrombocythemia (ET) is a clonal myeloproliferative disease characterized by the uncontrolled proliferation of megakaryocytes. Hemorrhagic manifestations in ET depend largely on the extent of decrease in von Willebrand factor (vWF) activity that is disproportionate to vWF antigen concentration, which may be associated with an increased loss of the most hemostatically active high molecular weight vWF multimers. The aim of our study was to analyze clinical and laboratory manifestations as well as multimer profile and functional characteristics of vWF in children with ET. 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. Five patients with ET were tested for platelet count, vWF ristocetin cofactor activity (vWF:RCo) and vWF antigen (vWF:Ag), factor VIII binding capacity of vWF (vWF:FVIIIb) and vWF collagen binding capacity (vWF:CB). VWF multimer analysis with quantitative assessment of multimers was also performed. All the patients had decreased vWF activity of less than 50%, however vWF antigen levels were within the reference ranges. There was a significant association between thrombocytosis and reduced vWF:RCo (the Pearson coefficient $-0,975$, $p = 0,005$) and vWF:CB (the Pearson coefficient $-0,916$, $p = 0,029$). None of the patients had any changes in standard coagulation test results or decreased vWF:FVIIIb. Assessment of vWF multimer distribution revealed a reduction in high-molecular weight vWF multimers. A correlation analysis showed no significant relationship between platelet count, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB and the concentration of different vWF multimers. Hemorrhagic syndrome presenting as generalized ecchymosis and petechiae was observed in one patient with vWF:RCo equal to 0. Patients with ET have unique laboratory characteristics that do not appear to correlate with clinical symptoms. The specifics of vWF multimer structure and vWF function characterized by a decrease in high-molecular weight vWF multimers and a significant decrease in vWF:RCo which are disproportionate to a decrease in vWF:CB deserve special attention. VWF:CB can probably serve as one the criteria for assessing the risk of hemorrhagic events.

Key words: essential thrombocythemia, myeloproliferative disorders, blood coagulation, von Willebrand factor

Pshonkin A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 126–32.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-126-132

Рh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой группу заболеваний крови, характеризующихся клональной экспансией аномальных гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников, что приводит к избытку эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – клональное МПН с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом ($> 450 \times 10^9/\text{л}$), высоким риском тромбозов или кровотечений [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭТ являются плеторический и миелопролиферативный синдромы, микрососудистые симптомы (цефалгия, головокружение и акральные парестезии), редко может происходить фенотипическая трансформация заболевания во вторичный миелофиброз или острый миелоидный лейкоз [2]. Известно, что геморрагические проявления ЭТ во многом зависят от степени снижения активности фактора фон Виллебранда (vWF), которое имеет неравномерный характер. Так, было показано, что снижение активности vWF у пациентов с МПН неравномерно относительно концентрации антигена, что может быть связано с повышенной утилизацией наиболее гемостатически активных высокомолекулярных изоформ vWF [3]. Основываясь на немногочисленных опубликованных данных, а также на нашем опыте [4, 5], можно предположить, что частота геморрагических проявлений при ЭТ у детей ниже, чем у взрослых, однако немалая часть детей и молодых взрослых с данными заболеваниями также имеют снижение активности vWF.

Целью данной работы является анализ клинико-лабораторных проявлений, а также мультимерного профиля и функциональных особенностей vWF у пациентов с верифицированным диагнозом ЭТ в возрасте до 21 года. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 5 пациентам с верифицированным согласно критериям Всемирной организации здравоохранения диагнозом ЭТ проведено исследование количества тромбоцитов, уровня ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) и антигена vWF (vWF:Ag), фактор VIII-связывающей способности vWF (vWF:FVIIIb) и коллаген-связывающей способности vWF (vWF:CB), а также выполнен мультимерный анализ vWF. Отбор

крови для исследований проводился до начала лечения одновременно с утра натощак согласно преаналитическим требованиям [6]. Информация о возрасте дебюта заболевания, эпидемиологические данные и особенности клинической картины заболевания были проанализированы с использованием записей в историях болезни.

Подсчет количества тромбоцитов осуществлялся с использованием гематологического анализатора Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония).

Скрининговые коагулологические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США). Использовались следующие реагенты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; HemosIL SynThAsil, Instrumentation Laboratory, США), протромбиновое время (HemosIL RecombiPlasTin 2G, Instrumentation Laboratory, США), тромбиновое время (HemosIL Thrombin Time, Instrumentation Laboratory, США), фибриноген (HemosIL Q.F.A. Thrombin Bovine, Instrumentation Laboratory, США), vWF:Ag (HemosIL vWF:Ag, Instrumentation Laboratory, США), vWF:RCo (HemosIL vWF:RCo, Instrumentation Laboratory, США), активность фактора VIII (HemosIL FVIII Deficient plasma, Instrumentation Laboratory, США), концентрация D-димеров (HemosIL D-dimer HS, Instrumentation Laboratory, США) с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям производителя.

Определение vWF:CB и vWF:FVIIIb осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов Stago (Diagnostica Stago, Франция).

Мультимерный анализ проводился с помощью коммерческого набора HYDRAGEL 5 von Willebrand Multimers (Sebia, Франция) на полуавтоматическом приборе для электрофореза HYDRASIS-2 (Sebia, Франция). Визуализация готовых гелей осуществлялась с помощью программного обеспечения Phoresis (Sebia, Франция) [7].

Количественная оценка мультимерного состава vWF осуществлялась с использованием программы ImageJ. Яркость полос на геле обратно пропорциональна количеству белка, подсчет осуществлялся для каждой группы мультимерных форм и для общего количества vWF. Границы разделения высокомолекулярных (ВМФМ), средномолекулярных (СМФМ) и низкомолекулярных (НМФМ) форм мультимеров vWF использовались в соответствии с данными А.В. Полетаева и соавт. [8].

Секвенирование по Сэнгеру

Для секвенирования фрагмента генов *JAK2*, *CALR*, *MLP* был использован 2× буфер MasterMix OneTaq Hot start (NEB, США).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в объеме 25 мкл на приборе T100 Thermal Cycler (BioRad, США). Протокол ПЦР включает следующие этапы: денатурация при 95°C – 3 мин, далее 40 циклов со следующими параметрами: 95°C – 20 с, 60°C – 20 с, 72°C – 40 с и заключительный этап удлинения цепи ДНК – 5 мин при 72°C. Очистка продуктов ПЦР проводилась с помощью набора ферментов Ex`S-Pure (Nimagen, Нидерланды). Секвенирование по Сэнгеру проводилось на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica v.12 (StatSoft.Inc, США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Для параметров с нормальным распределением определяли среднее значение со среднеквадратичным отклонением, параметры с распределением, отличным от нормального, представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия. Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал $t_{крит}$, то делался вывод о значимости параметра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов на момент первых проявлений составил 11 (4–21) лет, средний возраст постановки диагноза – 10,9 (1,8–21) года. Результаты обследования и данные о клинических проявлениях в анамнезе представлены в *таблице 1*.

Таким образом, у 4 из 5 пациентов (№1, 3–5) на момент обследования было выявлено повышение количества тромбоцитов. У всех этих пациентов отмечалось снижение активности vWF менее 50%, при этом уровень vWF:Ag не выходил за пределы референтных значений, а соотношение vWF:RCo/vWF:Ag составило менее 0,7. Интересно, что несмотря на то, что значения vWF:RCo и vWF:Ag у пациента №2 находились в пределах референтных значений, соотношение данных показателей также было менее 0,7 и составило 0,6. При корреляционном анализе

отмечалась выраженная связь между повышением количества тромбоцитов и снижением vWF:RCo (коэффициент Пирсона $-0,975$, $p = 0,005$), а также vWF:CB (коэффициент Пирсона $-0,916$, $p = 0,029$). Ни у одного пациента не было выявлено изменений со стороны стандартных коагулологических тестов или снижения vWF:FVIIIb.

Учитывая несоответствие vWF:RCo и vWF:Ag, данным пациентам проведен анализ распределения мультимеров vWF (*таблица 2*), по результатам которого было продемонстрировано снижение концентрации ВМФМ vWF. При проведении корреляционного анализа достоверной связи количества тромбоцитов, vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB с концентрацией различных мультимерных изоформ vWF выявлено не было. Графическая характеристика распределения мультимерных изоформ vWF у пациентов №1, 2 и 5 представлена на *рисунке*.

Клинические проявления заболевания были представлены микрососудистыми симптомами (головная боль, $n = 2$) и миелопролиферативным синдромом (гепатоспленомегалия, $n = 3$ и спленомегалия, $n = 1$). Тромботические осложнения в наблюдаемой группе пациентов как до, так и после постановки диагноза зафиксированы не были. Геморрагический синдром в виде генерализованных экхимозов и петехий отмечался у 1 пациента с vWF:RCo, равной 0.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье нами представлены результаты анализа клинико-лабораторных проявлений ЭТ у 4 детей и 1 молодой взрослой пациентки с акцентом на структуру и функцию vWF.

Заболеваемость ЭТ составляет 1–2,5 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 9–24 случая на 100 тыс. населения [9]. Соотношение заболеваемости среди женщин и мужчин 2:1 [10]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, средний возраст дебюта составляет 60 лет, однако до 20% всех больных ЭТ младше 40 лет. При этом в возрасте до 21 года ЭТ встречается в 100 раз реже, поэтому данных о прогнозе и лечении заболевания крайне мало [11]. По некоторым данным, ежегодная заболеваемость среди пациентов до 14 лет составляет 0,09 на 1 млн детского населения [12]. Среди молодых взрослых (до 45 лет) частота ЭТ составила 317 (52%) случаев всех МПН, среди них пациентов до 18 лет – 26 (8%) [13].

Клинические симптомы заболевания представлены микрососудистыми симптомами, миелопролиферативным синдромом и сосудистыми осложнениями. По данным ретроспективных исследований, у 35% взрослых пациентов отмечается спленомегалия, у 13–40% фиксируются микрососудистые

Таблица 1
Результаты обследования и клинические особенности пациентов

Table 1
The results of investigations and clinical characteristics of the patients

Показатель Parameter	Референтные значения Reference range	Пациент Patient					
		№1	№2	№3	№4	№5	
Пол Sex		Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	
Возраст, годы Age, years		10	15	21	7	1,8	
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Platelet count, × 10 ⁹ /L	180–356	2263	443	1773	1388	2587	
Драйверная мутация Driver mutation		CALR	TN	CALR	CALR	TN	
vWF:RCo		0	89,4	16,5	38,7	1,1	
vWF:Ag	A + B + AB 66,1–176,3 0 42– 140,8	43,7	138,5	54,7	83,7	46	
vWF:RCo/vWF:Ag	> 0,7	0	0,6	0,3	0,5	0	
vWF:CB	A + B + AB 65–160 0 50–138	56,3	109,9	48,1	56,0	28,7	
vWF:FVIII	60–144	111,5	72,1	61,2	51,4	60,4	
Стандартные тесты коагулограммы Standard coagulation tests	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2–3,93	1,5	2,66	2,1	2,84	2,72
	Протромбин по Квику, % Quick prothrombin, %	70– 120	68	82	90	87	75
	МНО INR	–	1,3	1,1	1,1	1,1	1,2
	АЧТВ, с APTT, sec	25,1–36,5	37,9	36,6	36,1	30,2	36,5
	Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/mL	0–243	21	77	56	121	32
Геморрагические проявления Hemorrhagic manifestations	Н/п N/a	Петехии, экхимозы Petechiae, ecchimoses	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	
Тромбозы в анамнезе Anamnestic thromboses	Н/п N/a	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	
Микрососудистые симптомы Microvascular symptoms	Н/п N/a	Головные боли Headaches	Головные боли Headaches	Нет No	Нет No	Нет No	
Миелопролиферативный синдром Myeloproliferative symptoms	Н/п N/a	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	Спленомегалия Spleno-megaly	Нет No	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	

Примечание. vWF:CB – коллаген-связывающая способность vWF; МНО – международное нормализованное отношение; н/п – не применимо.
Notes. vWF:RCo – ristocetin-cofactor activity of von Willebrand factor (vWF); vWF:Ag – vWF antigen; vWF:CB – collagen binding capacity of vWF; vWF:FVIII – factor VIII-vWF binding capacity; INR – international normalized ratio; APTT – activated partial thromboplastin time; n/a – not applicable.

Таблица 2
Распределение мультимеров vWF

Table 2
vWF multimer distribution

Пациент Patient	НМФМ LMWM	СМФМ IMWM	ВМФМ HMWM
№1	213,971	221,12	214,488
№2	225,697	204,259	183,559
№3	209,873	208,475	181,92
№4	203,645	167,562	154,592
№5	226,573	221,397	223,327

Notes. LMWM – low molecular weight vWF multimers; IMWM – intermediate molecular weight vWF multimers; HMWM – high molecular weight vWF multimers.

симптомы (головная боль, головокружение, синкопе, кардиалгия, парестезии, сетчатое ливедо, эритромелалгия, преходящие нарушения зрения) [2]. Среди молодых взрослых спленомегалия наблюдалась

у 30%, а микрососудистые симптомы – у 2% пациентов [13]. У детей и молодых взрослых до 25 лет с ЭТ зафиксированы микрососудистые симптомы (11%; $n = 33$) и спленомегалия (13,6%; $n = 39$) [5].

У взрослых пациентов с ЭТ повышен риск тромбоза и геморрагических осложнений. На момент постановки диагноза частота тромбозов среди взрослых пациентов составляет 9–22%, кровотечения 3–37%. После постановки диагноза развитие тромбоза в течение периода наблюдения 3–11 лет составляет 7–31%, кровотечения 8–14% [14], тогда как у молодых взрослых тромботические осложнения отмечаются в 20% случаев, среди них артериальные у 37 (12%), венозные у 33 (10%) [13].

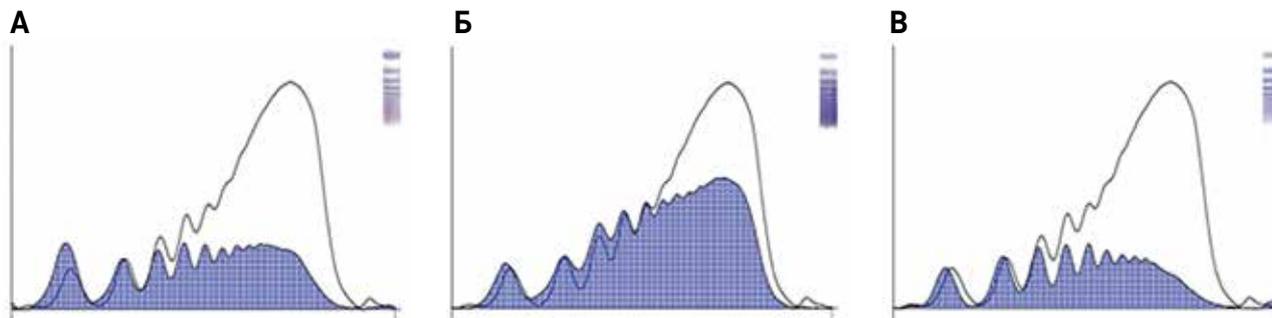
Определены предикторы артериального тромбоза для взрослых пациентов с ЭТ: возраст старше 60 лет,

Рисунок

Распределение мультимерных изоформ vWF у пациентов №1 (А), 2 (Б) и 5 (В)

Figure

vWF multimer distribution in patients No. 1 (A), No. 2 (Б), and No. 5 (В)



тромбоз в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, гипертония, сахарный диабет), количество лейкоцитов более 11 тыс/мкл, мутация V617F в гене *JAK2*, мужской пол. Количество тромбоцитов более 1 млн/мкл связано со значительным снижением риска артериального тромбоза (отношение рисков 0,42; 95% доверительный интервал 0,22–0,78), вероятно, из-за возникновения приобретенного дефицита vWF, однако не было выявлено корреляции между экстремальным тромбоцитозом и кровотечениями [3]. Тромботические события при ЭТ среди взрослых пациентов включают инсульт, транзиторные ишемические атаки, окклюзии артерий или вен сетчатки, ишемию коронарных артерий, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз печени или воротной вены, тромбоз глубоких вен и дигитальную ишемию [2].

Среди пациентов до 25 лет с ЭТ тромботические осложнения встречаются в 8,5% ($n = 27$) случаев, среди них венозные в 71,3%, артериальные в 28,7%. Предикторы тромбоза для молодых пациентов с ЭТ включают мутацию V617F в гене *JAK2*, тромбоз в анамнезе [5].

Безусловно, представленные нами данные не позволяют полноценно судить о течении ЭТ у детей и молодых взрослых. Тем не менее на основании представленной серии случаев нами продемонстрировано отсутствие тромботических эпизодов и значимых проявлений геморрагического синдрома. В последнем случае проявления кровоточивости не отмечались даже несмотря на выраженные лабораторные изменения. Так из *таблицы 1* видно, что у пациентов №1 и №5 отмечалось выраженное снижение vWF:RCo (0% и 1,1% соответственно). Представленные нами данные не противоречат опубликованным ранее [15]. Необходимо подчеркнуть, что ни у одного из этих пациентов с момента постановки диагноза не проводилось оперативных вмешательств. Еще одним интересным фактом является отсутствие выраженного снижения vWF:CB, что наряду с сохранением vWF:FVIIIB подчеркивает относительную сохранность основных функций vWF.

Считается, что изменения vWF при ЭТ осуществляются через 2 ведущих механизма: снижение синтеза и/или увеличение клиренса vWF за счет связывания с аутоантителами [16, 17]. Лабораторное выявление антител к vWF является достаточно трудоемким процессом по сравнению, например, с приобретенным дефицитом фактора VIII, ввиду сложности молекулы vWF. Известно что vWF:RCo оценивает способность vWF связываться с тромбоцитами посредством GP1B, однако данная методика оценивает работу только одного функционального участка домена A1 vWF, в то время как антитела могут быть направлены против любой части молекулы [18]. Необходимо использовать комплекс исследований для выявления как ингибирующих (vWF:RCo, vWF:CB, агрегация тромбоцитов с ристомидином – RIPA), так и функционально неингибирующих антител (ELISA) [19]. С другой стороны, исследования мультимерного профиля у таких пациентов демонстрирует снижение ВМФМ vWF, особенно выраженное у пациентов №1 и №5 (*рисунок*). В целом сходная картина распределения мультимеров vWF характерна для пациентов с подтипами 2A и особенно 2B болезни Виллебранда. Однако, сравнивая проявления геморрагического синдрома у пациентов с ЭТ и подтипом 2A/2B болезни Виллебранда, нельзя не отметить, что у последних данные проявления выражены в гораздо большей степени [20]. Возможно, такие особенности можно объяснить различиями в длительности течения болезни: действительно, средний возраст пациентов на момент первых проявлений составил 11 лет, а возраст диагностики – 10,9 года.

Длительность от появления первых симптомов до постановки диагноза не превысила 4 года, тогда как пациенты с болезнью Виллебранда имеют стойкое снижение vWF на протяжении жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных нами данных пациенты с ЭТ имеют уникальные лабораторные особенности, которые, по-видимому, не коррелируют с

клиническими проявлениями. Особого внимания заслуживают особенности структуры и функции vWF, характеризующиеся снижением концентрации VMFM vWF, а также резким снижением vWF:RCO, которые не соответствуют степени снижения vWF:CB. Последний лабораторный показатель, вероятно, может служить одним из критериев оценки риска геморрагических проявлений, однако данный тезис требует подтверждения на основании анализа более крупной выборки пациентов детского возраста с ЭТ, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Bogdanov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seryogina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Lotonina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4266-844X>
Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература / References

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2024 г.). Клиническая онкогематология 2024; 17 (3): 291–334. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334 [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lomaia E.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2024). *Clinical Oncohematology* 2024; 17 (3): 291–334. (In Russ.)].
2. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2024; 99 (4): 697–718. DOI: 10.1002/ajh.27216
3. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., Rumi E., Ruggeri M., Rodeghiero F., et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 117 (22): 5857–9. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339002
4. Астанина А.В., Богданов А.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Корсантия М.Н. Особенности системы гемостаза при эссенциальном тромбоцитозе в педиатрической практике. Материалы IV объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2023; 28. [Astaniina A.V., Bogdanov A.V., Zharkov P.A., Pshonkin A.V., Korsantiya M.N. Features of the hemostatic system in essential thrombocytosis in pediatric practice. Materials of the IV Joint Congress of RSPDH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2023; 28. (In Russ.)].
5. Sobas M., Kiladjian J.J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., et al. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv* 2022; 6 (17): 5171–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007201
6. Adcock D.M., Hoefner D.M. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays (5th ed., H21–A5). 2008.
7. Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Пшонкин А.В., Фёдорова Д.В., Плясунова С.А., Жарков П.А. Мультимерный анализ фактора Виллебранда: новые диагностические возможности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (2): 35–41. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-35-41 [Poletaev A.V., Seregina E.A., Pshonkin A.V., Karamyan N.A., Fedorova D.V., Plyasunova S.A., Zharkov P.A. Von Willebrand factor multimeric assay: novel diagnostics capabilities. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021; 8 (2): 35–41. (In Russ.)].
8. Poletaev A.V., Seregina E.A., Karamyan N.A., Zharkov P.A. Quantitative evaluation of vWF multimeric structure in patients with different types of vWD and aVWS [abstract]. *ISTH Congress* 2021.
9. Srour S.A., Devesa S.S., Morton L.M., Check D.P., Curtis R.E., Linet M.S., et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and

- myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br J Haematol* 2016; 174 (3): 382–96. DOI: 10.1111/bjh.14061
10. Moulard O., Mehta J., Fryzek J., Olivares R., Iqbal U., Mesa R.A. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92 (4): 289–97. DOI: 10.1111/ejh.12256
 11. Iannotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica* 2019; 104 (8): 1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832
 12. Kucine N., Chastain K.M., Mahler M.B., Bussel J.B. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica* 2014; 99 (4): 620–8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092684
 13. England J.T., Szuber N., Sirhan S., Dunne T., Cerquozzi S., Hill M., et al. Clinical Features and Long-Term Outcomes of a Pan-Canadian Cohort of Adolescents and Young Adults with Myeloproliferative Neoplasms: A Canadian MPN Group Study. *Leukemia* 2024; 38 (3): 570–8. DOI: 10.1038/s41375-024-02155-4
 14. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007; 21 (9): 1952–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404854
 15. Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Свешникова А.Н., Сметанина Н.С., Жарков П.А. Особенности системы гемостаза при истинной полицитемии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103 (6): 25–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-25-32 [Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletayev A.V., Svshnikova A.N., Smetanina N.S., Zharkov P.A. Features of the hemostasis system in polycythemia vera in children. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2024; 103 (6): 25–32. (In Russ.)].
 16. Franchini M., Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007; 82 (5): 368–75. DOI: 10.1002/ajh.20830
 17. Veyradier A., Jenkins C.S., Fressinaud E., Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84 (2): 175–82.
 18. Coleman R., Favalaro E.J., Soltani S., Keng T.B. Acquired von Willebrand disease: potential contribution of the VWF:CB to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (9): 2085–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02072.x
 19. Guerin V., Ryman A., Velez F. Acquired von Willebrand disease: potential contribution of the von Willebrand factor collagen-binding to the identification of functionally inhibiting auto-antibodies to von Willebrand factor: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (6): 1051–2. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02967.x
 20. Головина Е.М., Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Фёдорова Д.В., Пшонкин А.В., Жарков П.А. Особенности диагностики болезни Виллебранда 2В типа у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2024; 23 (4): 62–70. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-62-70 [Golovina E.M., Poletayev A.V., Seregina E.A., Fedorova D.V., Pshonkin A.V., Zharkov P.A. Diagnosis of type 2B von Willebrand disease in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (4): 62–70. (In Russ.)].

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-133-137

Селективное обогащение популяции редких клеток костного мозга для электронной микроскопии

С.И. Обыденный^{1,2}, С.А. Кузнецова^{1,2}, О.С. Федянина^{1,2}, М.А. Завьялов³, А.А. Кузнецова², М.А. Пантелеев¹⁻³, И.И. Киреев³, А.В. Пшонкин¹, Н.С. Сметанина¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) – уникальный метод, в силу своего высокого разрешения позволяющий исследовать ультраструктуру клеток, а также изменения, происходящие в ней в норме и патологии. Одним из препятствий к более широкому использованию ПЭМ в диагностических целях является сложность получения образца, обогащенного исследуемыми клетками, пригодного для применения данного метода. Цель исследования – разработка способа выделения мегакариоцитов из пунктата костного мозга с помощью иммобилизованных на подложке антител к их поверхностным антигенам и протокола пробоподготовки выделенных таким образом клеток для исследования методом ПЭМ. Работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для выделения мегакариоцитов использовался монафраг (F(ab')₂ – фрагмент мышиного моноклонального антитела к гликопротеину IIb-IIIa), адсорбированный на предметном стекле, модифицированном диметилдихлорсиланом. Суспензия мононуклеаров, выделенных из пунктата костного мозга в градиенте Histopaque 1077, инкубировалась с иммобилизованными антителами в течение 2 ч при температуре 4°C с перемешиванием 1 раз в 20 мин. Затем образец промывали для удаления неспецифически связанных клеток, фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом, постфиксировали 1% водным раствором тетраоксида осмия, дегидратировали в ацетоне с концентрацией 30, 50, 70, 90 и 100% и пропитывали смолой Epon 812 с ацетоном в соотношениях 1:2 и 2:1 слоем не толще 0,3–0,5 мм. После застывания первого слоя смолы над областью со связанными клетками приклеивали цилиндр из смолы диаметром 8 мм и высотой 10 мм и снова полимеризовали. После застывания полимеризованную смолу отделяли от стекла с помощью скальпеля, нарезали на ультрамикротоме и исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе. С помощью описанного протокола были исследованы пунктаты костного мозга 3 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Было получено согласие доноров и пациентов и/или их законных представителей на забор костного мозга и будущие биомедицинские исследования. Полученные электронные микрофотографии содержат характерные признаки мегакариоцитов: рыхлое ядро, гранулы и пузырьки демаркационной мембранной системы и соответствуют литературным данным. Описанный в работе протокол позволяет получить образцы для ПЭМ, обогащенные редкими клетками крови или костного мозга, существенно экономя временные и финансовые затраты на пробоподготовку и съемку образцов. Предложенный подход является универсальным и может быть использован не только для мегакариоцитов, но и для других клеток, в том числе при исследовании эритроидных предшественников.

Ключевые слова: мегакариоцит, ультраструктура клеток костного мозга, просвечивающая электронная микроскопия, биочип

Обыденный С.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 133–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-133-137

Selective enrichment of rare bone marrow cell populations for electron microscopy

S.I. Obydennyi^{1,2}, S.A. Kuznetsova^{1,2}, O.S. Fedyanina^{1,2}, M.A. Zavyalov³, A.A. Kuznetsova², M.A. Pantelev¹⁻³, I.I. Kireev³, A.V. Pshonkin¹, N.S. Smetanina¹¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow³Lomonosov Moscow State University, Moscow

Transmission electron microscopy (TEM) is a unique high-resolution method allowing to study the cell ultrastructure of normal and abnormal cells. One of the factors hindering wider application of TEM for diagnosis is the challenges associated with the collection of a sample that would be both enriched in cells of interest and suitable for TEM. The aim of this study was to develop a method for the purification of megakaryocytes from a bone marrow aspirate using antibodies to megakaryocyte surface antigens immobilized on slides as well as to describe a protocol for preparing such isolated cells for a TEM analysis. 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 the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. For megakaryocyte purification, monofrag (F(ab')₂ – a fragment of a murine monoclonal antibody to glycoprotein IIb-IIIa) was adsorbed on a glass slide modified with dimethylchlorosilane. A suspension of mononuclear cells purified from the bone marrow aspirate using the Histopaque 1077 gradient was incubated with the immobilized antibodies for 2 hours at 4°C with mixing every 20 min. The sample was then washed to remove nonspecifically bound cells, fixed with 2.5% glutaraldehyde, postfixed with 1% osmium tetroxide in water, consecutively dehydrated in 30, 50, 70, 90 and 100% acetone and embedded in a thin 0.3–0.5 mm layer of Epon 812 mixed with acetone at 1:2 and 2:1 ratios. After the polymerization of the first thin Epon 812 layer, a cylinder 8 mm in diameter and 10 mm in height was glued on top of the region with bound cells and was left to

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 24.05.2024
Принята к печати 03.02.2025



EDN: NLPTNQ

Контактная информация:

Обыденный Сергей Иванович,
научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: obydenyj@physics.msu.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.05.2024

Accepted 03.02.2025

Correspondence:

Sergey I. Obydennyi,
a researcher at the Laboratory of Cell Hemostasis and Thrombosis 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: obydenyj@physics.msu.ru

polymerize. The polymerized resin was then detached from the glass slide using a scalpel, cut using an ultramicrotome and analyzed using TEM. Using this protocol, we studied bone marrow aspirates of 3 patients with essential thrombocythemia. The donors, patients and/or their legal representatives gave consent to bone marrow aspiration and further biomedical research. The obtained electron photomicrographs show all the characteristic features of megakaryocytes including loose nucleus, granules and cisternae of the demarcation membrane system and are in agreement with corresponding images in the existing literature. The suggested protocol allows to obtain TEM samples enriched in rare blood or bone marrow cells using significantly less time and money on sample preparation and photomicrography. This approach is universal and can be used not only for megakaryocytes but for other cells as well, including erythroid precursors.

Key words: megakaryocyte, bone marrow cell ultrastructure, transmission electron microscopy, biochip

Obydennyi S.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 133–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-133-137

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) – один из немногих методов исследования биологических объектов, позволяющих изучить их структуру на субклеточном уровне. Исследование ультраструктуры нормальных и патологических клеток методом ПЭМ позволило впервые визуализировать органеллы и другие цитоплазматические структуры клеток, а также изменения, происходящие в них в ходе дифференцировки в норме и патологии.

Среди клеток крови и кроветворной ткани наиболее сложными и чаще всего исследуемыми с точки зрения ультраструктуры являются мегакариоциты (МК) [1]. Созревание МК сопровождается появлением большого количества внутренних структур, необходимых для конечной стадии созревания – образования протромбоцитов. Электронная микроскопия позволила исследовать образование α - и плотных гранул, появление сложной системы внутриклеточных мембран, обеспечивающей образование будущих протромбоцитов (демаркационной мембранной системы) на различных стадиях созревания МК [2, 3], а также определить роль актинового и тубулинового цитоскелетов в образовании протромбоцитов [4].

Основной проблемой при исследовании ультраструктуры МК является их малочисленность (< 0,05% всех ядерных клеток костного мозга). Поэтому большинство исследований МК человека методами оптической и электронной микроскопии, как в норме [5], так и при патологии [6], проводится на культурах МК, полученных из CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток, выделенных из периферической [5, 6] или пуповинной [7] крови, либо напрямую из пунктатов костного мозга [8]. Тем не менее все большее количество экспериментальных данных свидетельствует о том, что взаимодействие МК с его микроокружением в костном мозге оказывает большое влияние на его созревание, и культивируемые МК существенно отличаются от нативных, как структурно, так и функционально [9, 10]. Поэтому разработка методов получения обогащенных суспензий МК из пунктатов костного мозга для электронной микроскопии имеет

большое практическое значение. В работе R.F. Levine [11] описано выделение нативных МК из биоматериала, полученного при торакотомии, включающее последовательное центрифугирование в двух градиентах бычьего сывороточного альбумина. Однако этот протокол требует большого количества биоматериала и не применим к пунктатам костного мозга.

Ранее было показано, что для исследования малочисленных подгрупп лейкоцитов крови и костного мозга может быть использован клеточный биочип – прозрачная подложка с иммобилизованными на ней антителами к поверхностным дифференцировочным антигенам лейкоцитов [12]. При инкубации суспензии лейкоцитов с биочипом клетки специфически связываются с иммобилизованными на поверхности антителами к линейноспецифичным антигенам. После отмывки на биочипе остаются области, обогащенные клетками определенного типа, которые затем могут быть исследованы методами световой микроскопии. Такой подход был ранее применен для выделения эритроидных предшественников при диагностике дизэритропоэтической анемии [13] и для исследования МК пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича [14].

В данной работе описан способ выделения и концентрирования МК с помощью иммобилизованных на силанизованном стекле фрагментов антител к поверхностным антигенам МК, а также протокол пробоподготовки связавшихся с иммобилизованными антителами клеток для исследования методом трансмиссионной электронной микроскопии. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Силанизация стекол

Предметные стекла (75 × 25 мм, Heinz Herenz, Германия) очищали соникацией в изопропиловом спирте в течение 15 мин в бытовой ультразвуковой ванне, высушивали на воздухе и обрабатывали кислотной плазмой (Harrick Plasma, США) в течение

5 мин в режиме High. Обработанные стекла погружали по одному в 2% раствор диметилдихлорсилана (Sigma, США) в толуоле и инкубировали 30 мин, затем промывали толуолом, сонкировали в изопропиловом спирте в ультразвуковой ванне и высушивали. Модифицированные стекла хранили в чашках Петри с осушителем при 4°C до использования.

Иммобилизация антител на силанизованных стеклах и поливинилхлоридных подложках

В центре силанизованного стекла алмазным карандашом (Voschem, Германия) с лицевой и обратной сторон наносили контуры области иммобилизации антител 2–3 мм в диаметре. Раствор антител в фосфатно-соляном буфере (pH 7,2–7,4) наносили на отмеченную область, стекла с антителами помещали в чашки Петри и инкубировали 12–14 ч при 4°C до полного высыхания. После этого стекла заливали раствором 5% бычьего сывороточного альбумина (Sigma, США) на фосфатно-соляном буфере и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем стекла споласкивали дистиллированной водой, высушивали и хранили в чашках Петри с осушителем при 4°C до использования. Иммобилизация антител на подложках из поливинилхлорида проводилась в соответствии с ранее описанным протоколом [14]. Для связывания МК в работе использовали моноклональный фрагмент мышиного моноклонального антитела к гликопротеину IIb–IIIa, предоставлен лабораторией А.В. Мазурова). В экспериментах по инкубации с перемешиванием применяли мышиные моноклональные антитела к CD19 (клон LT19, ООО «Сорбент», Россия).

Концентрирование клеток с помощью иммобилизованных антител

Мононуклеарную фракцию из 10 мл периферической крови или 2,6 мл пунктата костного мозга, взятого на К₃ЭДТА, выделяли методом центрифугирования в градиенте Histopaque 1077 в соответствии с рекомендациями производителя. Выделенную мононуклеарную фракцию клеток переводили в 500 мкл фетальной телячьей сыворотки (Sigma, США). На стеклах с иммобилизованными антителами собирали самодельные цилиндрические камеры с диаметром дна 1 см. Суспензию клеток заливали в камеры и инкубировали при 4°C в течение 2 ч без перемешивания или с перемешиванием каждые 20 мин с помощью ручного дозатора. После этого камеры разбирали, несвязавшиеся клетки отмывали в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина на фосфатно-соляном буфере. Стекла со связавшимися клетками заливали 2,5% глутаровым альдегидом и хранили в нем при 4°C до начала пробоподготовки к электронной микроскопии.

Электронная микроскопия

Стекла со связавшимися клетками отмывались от фиксирующего раствора и постфиксировались 1% водным раствором тетраоксида осмия (Sigma, США) в течение 1 ч с последующей дегидратацией образца в ацетоне с концентрацией 30, 50, 70, 90 и 100% в течение 15 мин с трехразовым повторением для 100% ацетона. После образец пропитывался смолой Epon 812 (Sigma, США) с ацетоном в соотношениях 1:2 и 2:1 по 30 мин. Затем образец пропитывался смолой без добавок 12 ч при 37°C, далее смола заменялась и образец для полимеризации выдерживался 36 ч при 60°C. Толщина слоя смолы при пропитке иммобилизованных клеток не превышала 0,3–0,5 мм. После застывания первого слоя смолы над областью со связанными клетками приклеивали цилиндр из смолы диаметром 8 мм и высотой 10 мм и снова полимеризовали при 60°C не менее суток.

После застывания полимеризованную смолу отделяли от стекла с помощью скальпеля и нарезали на ультрамикротоме (Leica EM UC7). Толщина срезов составляла порядка 100 нм. Срезы помещались на медные сетки, покрытые пленкой из 0,2% раствора формвара в 1,2-дихлорэтаноле. Контрастирование срезов производилось 2% водным раствором ацетата уранила (SPI-Chem) 30 мин и 5 мин цитратом свинца (SPI-Chem). Готовые срезы исследовались на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL).

Пациенты

Для исследования возможности концентрации клеток при инкубации с перемешиванием была использована кровь 3 здоровых доноров. Электронно-микроскопическое исследование МК костного мозга было проведено для 3 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (2 мальчика и 1 девочка в возрасте 5–14 лет, медиана возраста 9 лет). Согласие доноров и пациентов и/или их законных представителей на забор костного мозга и будущие биомедицинские исследования было получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрирование мегакариоцитов на силанизованном стекле с иммобилизованными антителами

Основной проблемой при пробоподготовке монослоя клеток к трансмиссионной электронной микроскопии являются заливка образца смолой и нарезка. При этом в литературе используется два подхода: «соскабливание» клеток с подложки в суспензию и применение стандартного протокола пробоподготовки к ПЭМ, разработанного для суспензий, или заливка клеток смолой на подложке, отделение от нее слоя смолы с клетками и повторная

заливка или приклеивание этого слоя с помощью той же смолы к пустому блоку для последующей нарезки [15]. Первый вариант не мог быть использован из-за крайне малого количества клеток. Предварительные эксперименты с использовавшимися в предыдущих работах [12–14] подложками из поливинилхлорида показали, что при отделении смолы от подложки с применением всех описанных в литературе процедур (механическое отделение, нагревание, охлаждение) ее слой изгибается, делая невозможной нарезку слоя смолы с клетками. Поэтому в качестве подложки было решено использовать предметное стекло.

Для дополнительного увеличения плотности связавшихся с иммобилизованными антителами клеток был предложен протокол инкубации с перемешиванием. При инкубации одной и той же суспензии мононуклеарных клеток периферической крови здорового донора с силанизованным стеклом с иммобилизованными моноклональными мышинными антителами к CD19 отношение плотности связавшихся клеток при инкубации с перемешиванием к плотности клеток при инкубации без перемешивания, использовавшейся ранее [12–14], составило $5,2 \pm 0,4$ (среднее по 3 экспериментам). Таким образом, использование перемешивания позволяет существенно увеличить плотность связавшихся с иммобилизованными антителами клеток.

Электронная микроскопия

Для заливки и нарезки монослоя связавшихся с иммобилизованными на стекле антителами клеток использовался протокол, описанный в разделе «Материалы и методы исследования», основанный на предложенных L.R. Trusal и соавт. [15] и H.H. Hanson и соавт. [16] протоколах с небольшими модификациями. Отделение смолы от стекла проводилось механически, без нагревания и охлаждения.

Результаты ПЭМ мононуклеарных клеток пунктата костного мозга 14-летнего пациента с эссенциальной тромбоцитемией, связавшихся с монафрамом, иммобилизованном на стекле, модифицированном диметилдихлорсиланом, представлены на рисунке.

Полученные результаты хорошо соответствуют опубликованным в литературе фотографиям МК человека, полученным методом электронной микроскопии. На них хорошо видны характерные признаки МК: рыхлое ядро, гранулы и пузырьки демаркационной мембранной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный протокол позволяет проводить исследование нативных МК, выделенных из костного мозга. Использование стекол с иммо-

Рисунок

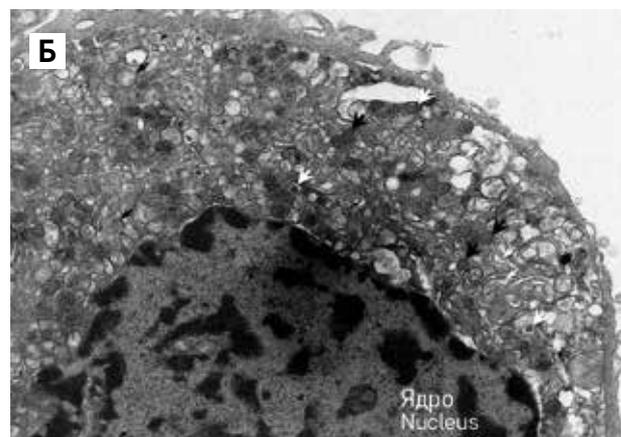
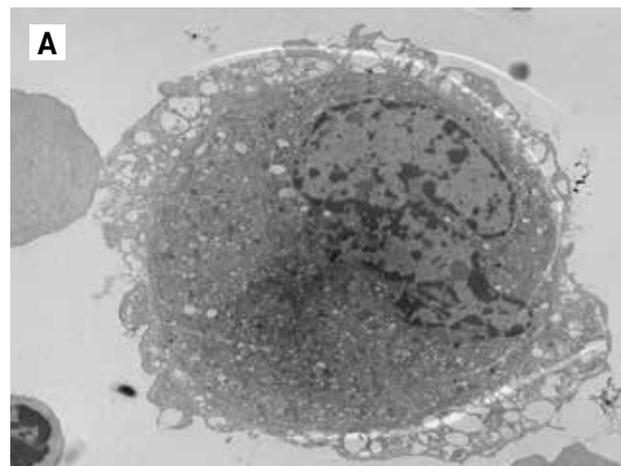
Изображения МК пациента с эссенциальной тромбоцитемией, полученные с помощью электронной микроскопии: А – $\times 2000$; Б – $\times 5000$

Толстые черные стрелки – α -гранулы; толстые белые стрелки – плотные гранулы; тонкие черные стрелки – митохондрии; тонкие белые стрелки – пузырьки и каналы демаркационной мембранной системы

Figure

Images showing megakaryocytes of the patient with essential thrombocythemia obtained by electron microscopy: A – $\times 2000$; B – $\times 5000$

Bold black arrows indicate alpha granules; bold white arrows – dense granules; fine black arrows – mitochondria; fine white arrows – cisternae and tubules of the demarcation membrane system



билизованными антителами к поверхностным антигенам МК и инкубацией с перемешиванием позволило получить изображения ПЭМ 10 МК из 2,6 мл пунктата костного мозга, в то время как при исследовании мононуклеарной фракции того же количества пунктата получить изображения МК, как правило, не удается. Данный подход может быть использован для исследования ультраструктурных изменений МК в норме и патологии. Кроме того, описанный метод применим и к другим редким диагностически важным клеткам костного мозга, например к эритроидным предшественникам, ультраструктура которых играет решающую роль при диагностике дизэритропоэтической анемии [17].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность фонду «Наука – детям», Программе развития МГУ (ПНР 5.13) и ЦКП «Субдифракционная микроскопия и спектроскопия» НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского за предоставление доступа к оборудованию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №23-75-10120.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Obydennyi S.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2930-8768>
Kuznetsova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-0026>
Fedyanina O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7131-8006>
Kuznetsova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7209-945X>
Panteleev M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>
Kireev I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-6808>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-7325>

Литература / References

- Scandola C., Erhardt M., Rinckel J.Y., Proamer F., Gachet C., Eckly A. Use of electron microscopy to study megakaryocytes. *Platelets* 2020; 31 (5): 589–98.
- Zucker-Franklin D., Stahl C., Hyde P. Megakaryocyte Ultrastructure: Its Relationship to Normal and Pathologic Thrombocytopoiesis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 509 (1): 25–33.
- Ru Y.X., Zhao S.X., Dong S.X., Yang Y.Q., Eyden B. On the maturation of megakaryocytes: a review with original observations on human *in vivo* cells emphasizing morphology and ultrastructure. *Ultrastruct Pathol* 2015; 39 (2): 79–87.
- Patel S.R., Richardson J.L., Schulze H., Kahle E., Galjart N., Drabek K., et al. Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes. *Blood* 2005; 106 (13): 4076–85.
- Falcieri E., Bassini A., Pierpaoli S., Luchetti F., Zamai L., Vitale M., et al. Ultrastructural characterization of maturation, platelet release, and senescence of human cultured megakaryocytes. *Anat Rec* 2000; 258 (1): 90–9.
- Haddad E., Cramer E., Rivière C., Rameau P., Louache F., Guichard J., et al. The thrombocytopenia of Wiskott Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood* 1999; 94 (2): 509–18.
- Cuenca-Zamora E.J., Ferrer-Marín F., Rivera J., Teruel-Montoya R. Tubulin in platelets: when the shape matters. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (14): 3484.
- Butov K.R., Osipova E.Y., Mikhailkin N.B., Trubina N.M., Panteleev M.A., Machlus K.R. *In vitro* megakaryocyte culture from human bone marrow aspirates as a research and diagnostic tool. *Platelets* 2021; 32 (7): 928–35.
- Bornert A., Boscher J., Pertuy F., Eckly A., Stegner D., Strassel C., et al. Cytoskeletal-based mechanisms differently regulate *in vivo* and *in vitro* proplatelet formation. *Haematologica* 2021; 106 (5): 1368.
- Eckly A., Scandola C., Oprescu A., Michel D., Rinckel J.Y., Proamer F., et al. Megakaryocytes use *in vivo* podosome-like structures working collectively to penetrate the endothelial barrier of bone marrow sinusoids. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (11): 2987–3001.
- Levine R.F. Isolation and characterization of normal human megakaryocytes. *Br J Haematol* 1980; 45 (3): 487–97.
- Khvastunova A.N., Kuznetsova S.A., Al-Radi L.S., Vylegzhanina A.V., Zakirova A.O., Fedyanina O.S., et al. Anti-CD antibody microarray for human leukocyte morphology examination allows analyzing rare cell populations and suggesting preliminary diagnosis in leukemia. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 12573.
- Обыденный С.И., Федянина О.С., Хвастунова А.Н., Закирова А.О., Пантелеев М.А., Киреев И.И. и др. Морфологическое исследование костного мозга при врожденной дизэритропоэтической анемии: селективное обогащение популяций клеток для световой и электронной микроскопии с помощью биочипа и центрифугирования в градиенте плотности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 104–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-104-107 [Obydennyi S.I., Fedyanina O.S., Khvastunova A.N., Zakirova A.O., Panteleev M.A., Kireev I.I., et al. Bone marrow cell morphology in congenital dyserythropoietic anemia: selective enrichment of the studied cell population for light and electron microscopy using a microarray and centrifugation in a density gradient. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (1): 104–7. (In Russ.)].
- Obydennyi S.I., Kuznetsova S.A., Fedyanina O.S., Khoreva A., Voronin K., Mazurov A.V., et al. Accelerated death of megakaryocytes from Wiskott–Aldrich syndrome patients. *Br J Haematol* 2023; 202 (3): 645–56.
- Trusal L.R., Baker C.J., Guzman A.W. Transmission and scanning electron microscopy of cell monolayers grown on polymethylpentene coverslips. *Stain Technol* 1979; 54 (2): 77–83.
- Hanson H.H., Reilly J.E., Lee R., Janssen W.G., Phillips G.R. Streamlined embedding of cell monolayers on gridded glass-bottom imaging dishes for correlative light and electron microscopy. *Microsc Microanal* 2010; 16 (6): 747–54.
- Ru Y.X. Diagnosis of Congenital Dyserythropoietic Anaemia Types I and II by Transmission Electron Microscopy. In: *Diagnostic Electron Microscopy: A Practical Guide to Interpretation and Technique*. Stirling J., Curry A., Eyden B. (eds.). Wiley; 2012. Pp. 293–308.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.01.2025
Принята к печати 03.02.2025



EDN: NWIHSW

Контактная информация:
Бабаскина Наталья Владимировна, врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nbabaskina@bk.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-943-2151

Комбинированная реконструкция нижней челюсти у детей с использованием индивидуального эндопротеза с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом

Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, Н.В. Бабаскина, Н.М. Марков, И.Н. Ворожцов, К.Д. Старокорова, Е.К. Горохова, В.П. Вебер, М.С. Бондарь, А.С. Мещерякова

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

Хирургическое удаление опухолей головы и шеи остается актуальным методом локального контроля новообразований у детей, однако может приводить к формированию объемных смешанных дефектов челюстно-лицевой области. Необходимость восстановления анатомической целостности нижней челюсти и ее функциональной полноценности у детей в большинстве случаев не вызывает сомнений, однако выбор метода реконструкции остается дискуссионным вопросом. В настоящей статье представлен метод выполнения комбинированной реконструкции нижней челюсти у детей с использованием индивидуального эндопротеза с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и микрохирургической пластикой свободным малоберцовым лоскутом, который позволяет достичь оптимальных послеоперационных функциональных и эстетических результатов, а также провести в дальнейшем полную стоматологическую реабилитацию, включающую установку постоянных зубных имплантатов. Описана серия случаев применения данного метода. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: детская онкология, детская хирургия, микрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, свободный лоскут, нижняя челюсть, опухоли головы и шеи

Грачев Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 138–43.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-943-2151

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 17.01.2025
Accepted 03.02.2025

Combined reconstruction of the mandible in children using a customized endoprosthesis with a temporomandibular joint implant and fibula free flap reconstruction

N.S. Grachev, A.V. Lopatin, N.V. Babaskina, N.M. Markov, I.N. Vorozhtsov, K.D. Starokorova, E.K. Gorokhova, V.P. Veber, M.S. Bondar, A.S. Meshcheryakova

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

Although surgical removal of head and neck tumors remains a relevant method of local control in pediatric patients, it can lead to the formation of extensive, complex maxillofacial defects. There is no doubt that restoration of anatomical integrity and function of the mandible in children is necessary in the majority of cases, however the choice of reconstruction method is still controversial. In this article, we present a method of combined mandibular reconstruction in children involving the use of a customized endoprosthesis with a temporomandibular joint implant and microsurgical reconstruction with a fibula free flap, which provides optimal functional and aesthetical results and enables patients to receive complete dental rehabilitation in the future (including the placement of permanent dental implants), and report a case series demonstrating this method. 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. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: pediatric oncology, pediatric surgery, microsurgery, maxillofacial surgery, free flap, mandible, head & neck tumors

Grachev N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 138–43.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-943-2151

В настоящее время реконструкция нижней челюсти у детей остается сложным вопросом, несмотря на постоянное совершенствование хирургических техник, методик планирования и реабилитации [1]. «Золотым стандартом»

реконструкции нижней челюсти у взрослых является микрохирургический метод с использованием свободных лоскутов [2], однако он, как и реконструкция статичными протезами, не всегда оптимален в педиатрической практике в связи с

продолжающимся ростом ребенка [3–5]. Использование 3D-моделирования позволяет достичь более точных результатов реконструкции, что делает необходимым его использование при реконструктивных операциях на челюстно-лицевой системе у детей [6].

Для детей младшего возраста оптимальным методом реконструкции представляется использование индивидуальных «растущих» протезов [7], для пациентов более старшего возраста (с 12 лет) помимо классической «взрослой» микрохирургической реконструкции [8] могут быть предложены варианты комбинированной реконструкции с использованием индивидуальных эндопротезов с искусственным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом. Согласно данным литературы, вышеуказанный метод применяется во взрослой практике, однако опыт его использования ограничен [9]. В настоящей статье рассмотрена серия случаев успешной реконструкции нижней челюсти у детей с использованием комбинированных индивидуальных протезов с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент публикации статьи на базе отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено 4 операции с комбинированной реконструкцией нижней челюсти у детей (2 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 15 до 16 лет с использованием индивидуальных эндопротезов с искусственным суставом и пластикой свободным лоскутом. Хирургическое лечение проводилось по поводу злокачественных и доброкачественных новообразований: амелобластома (стабилизация на фоне комбинированной молекулярно-направленной терапии), десмоидный фиброматоз (продолженный рост на фоне химиотерапевтического лечения), артериовенозная мальформация и эмбриональная рабдомиосаркома. В 3 случаях была выполнена симультанная реконструкция нижней челюсти с использованием свободного малоберцового лоскута, в 1 случае в связи с тяжелым общесоматическим состоянием пациентки на фоне химиотерапевтического лечения на первом этапе проведена реконструкция индивидуальным протезом с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и ложе для свободного лоскута, далее планируется выпол-

нение отсроченной микрохирургической пластики свободным малоберцовым лоскутом с фиксацией в установленном эндопротезе после завершения неоадьювантной терапии. На момент написания статьи длительность наблюдения послеоперационного этапа составляет от 4 до 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Планирование хирургического лечения у всех пациентов заняло от 4 до 6 нед и в случаях первичной реконструкции было выполнено во время неоадьювантной терапии, что позволило избежать значительных нарушений в сроках проведения локального контроля. Интраоперационно отмечалась простота расположения и фиксации как искусственной суставной ямки, так и самого протеза, смоделированных на основании костного рельефа интактных частей челюстно-лицевого скелета пациента, что позволяло достичь физиологического положения нижней челюсти и прецизионно следовать плану реконструкции. Дополнительно осуществлялся контроль сопоставления челюстей за счет назубных кап, изготовленных в привычном прикусе ребенка на этапе подготовки к операции. Использование индивидуальных фиксирующих аппаратов не затрудняло моделирование свободного лоскута в донорской области до пересечения питающих сосудов, не увеличивая длительность его первичной ишемии. Послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко, дополнительных рисков послеоперационных осложнений предлагаемого метода реконструкции выявлено не было. Послеоперационная оценка сопоставления челюстей во всех случаях соответствовала предоперационному плану.

Приводим описание клинического случая пациентки с десмоидным фиброматозом мягких тканей подчелюстной области. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 15 лет (*рисунок 1*). Диагноз «десмоидный фиброматоз мягких тканей левой подчелюстной области» поставлен по месту жительства, где на первом этапе лечения были проведены 3 блока химиотерапии по протоколу CWS-2014, по завершении которых было запланировано хирургическое лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с симультанной реконструкцией нижней челюсти индивидуальным протезом с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом.

На основании снимков мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) пациентки был спланирован резекционный этап операции (в левой подчелюстной области определялось объемное образование размерами $83 \times 64 \times 91$ мм, $V = 251,3$ см³, вовлекающее в процесс левую ветвь и тело нижней челюсти) (рисунок 2), смоделирован индивидуальный

Рисунок 1

Пациентка Ш. на момент госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: А – внешний вид; Б – положение зубов в прикусе

Figure 1

The patient Sh. at the time of admission to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology: A – the patient's appearance; Б – dental bite

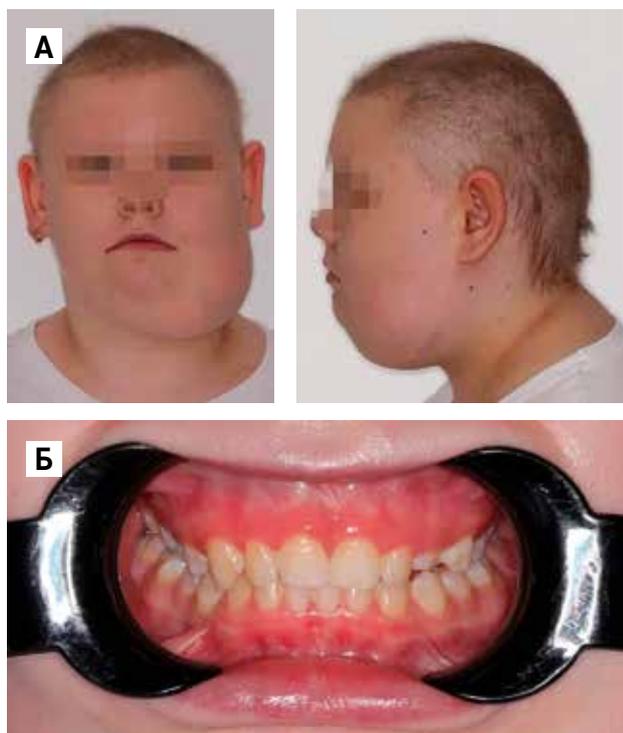
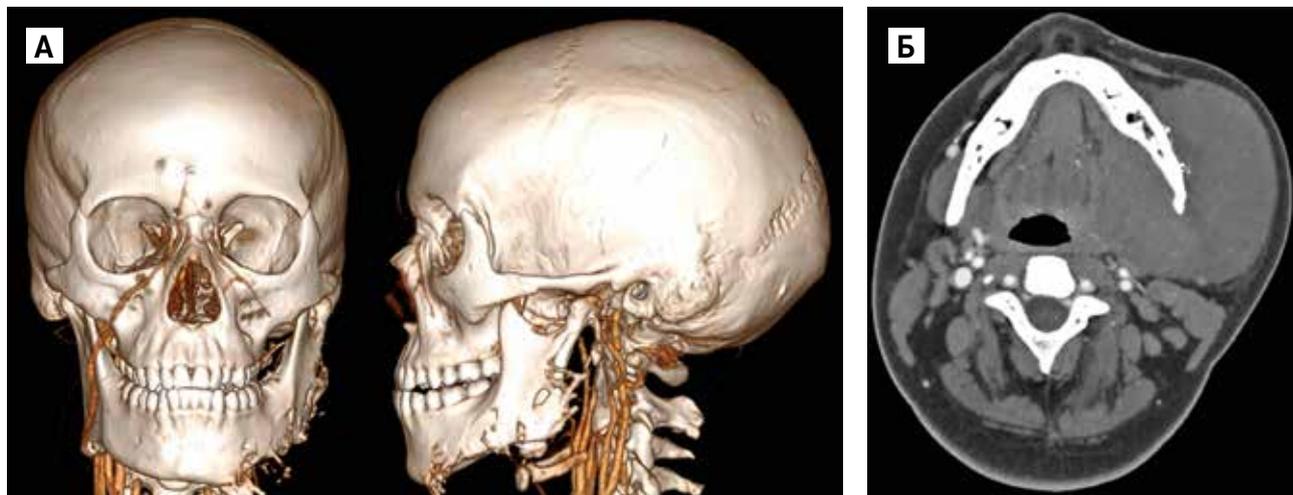


Рисунок 2

МСКТ пациентки Ш., на основании которой выполнялось планирование резекции и реконструкции: А – 3D-реконструкция; Б – аксиальный срез

Figure 2

Multislice computed tomography (MSCT) images of the patient Sh. that were used to plan resection and reconstruction: A – a 3D reconstruction; Б – an axial slice



протез с искусственным суставом и возможностью пластики альвеолярного отростка резецируемого участка нижней челюсти свободным малоберцовым лоскутом (рисунок 3).

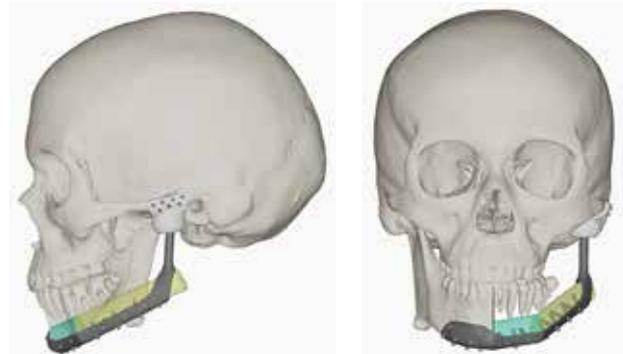
Выполнено хирургическое удаление опухоли в объеме резекции нижней челюсти по средней линии с реконструкцией индивидуальным протезом со свободным малоберцовым лоскутом, лицевой нерв был выделен и сохранен под контролем нейромониторинга (рисунок 4). Согласно данным планового гистологического исследования края резекции опухоли интактны. Послеоперационный период по хирургическому статусу протекал гладко, в течение 7 сут питание осуществлялось через назогастральный зонд, далее был разрешен прием пищи *per os*, пациентка была активизирована и выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. На 7-е сутки после операции была выполнена контрольная

Рисунок 3

Планирование резекции и реконструкции, моделирование комбинированного эндопротеза с искусственной суставной ямкой и микрохирургической пластикой

Figure 3

Planning of resection and reconstruction, modelling of a combined endoprosthesis with a polymeric fossa component and microsurgical reconstruction



МСКТ головы и шеи: положение протеза удовлетворительное, соответствует предоперационному плану (рисунок 5). При плановой консультации через 3 нед после операции – самочувствие удовлетворительное, зубы в положении привычного предоперационного прикуса (рисунок 6); в качестве этапной стоматологической реабилитации были даны рекомендации по ношению эластопозиционера (рисунок 7). Планиру-

Рисунок 4

Интраоперационная картина: А – удаление опухоли с выделением лицевого нерва и сосудов; Б – моделирование свободного лоскута на индивидуальном эндопротезе; В – установка индивидуального эндопротеза, наложение микрососудистых анастомозов

Figure 4

Intraoperative images: A – tumor removal with isolation of the facial nerve and vessels; Б – Free flap modelling on the individually tailored endoprosthesis; В – placement of the tailored endoprosthesis, microvascular anastomosis

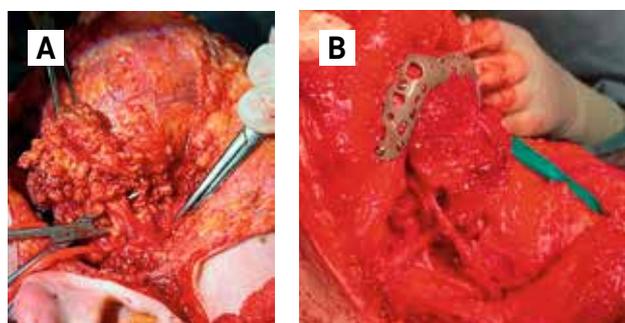


Рисунок 5

Контрольная МСКТ пациентки Ш., 7 дней после операции

Figure 5

Control MSCT of the patient Sh., 7 days after the surgery

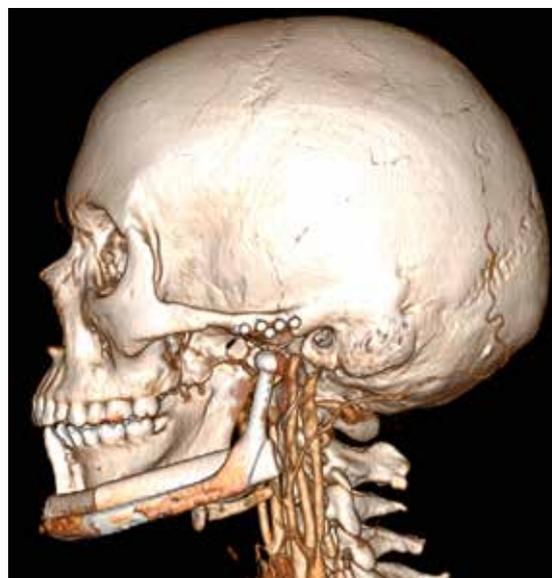


Рисунок 6

Пациентка Ш. через 3 нед после операции: А – внешний вид; Б – положение зубов в прикусе

Figure 6

The patient Sh. 3 weeks after the surgery: A – the patient's appearance; Б – dental bite



Рисунок 7

Использование эластопозиционера

Figure 7

The use of a tooth positioner



ется изготовление и использование съемных зубных протезов и в дальнейшем – постоянных зубных протезов. На момент публикации статьи срок наблюдения за пациенткой составил 6 мес, положение протеза стабильное, амплитуда открытия рта около 40 мм по резцам, положение нижней челюсти – симметрично относительно средней линии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированная реконструкция на основе индивидуально смоделированных фиксирующих металлоконструкций с применением искусственного сустава и свободного лоскута имеет следующие преимущества, основанные на сочетании используемых методик:

- точная реконструкция за счет единственно возможного варианта положения индивидуальной суставной ямки и фиксирующей металлоконструкции [10, 11];

- отсутствие риска миграции новой суставной головки из суставной ямки даже при значительной резекции прилежащих мягких тканей (в том числе жевательных мышц) или при выполнении гнатической тракции [12];

- возможность зубной имплантации в костную часть свободного лоскута и/или использование съемных зубных протезов [13, 14];

- отсутствие риска анкилоза неосустава и нарушения амплитуды открытия рта или деградации суставной головки (что может иметь место при формировании новой суставной головки из костнохрящевого лоскута [15–17]);

- возможность забора более длинной сосудистой ножки лоскута без ущерба для его питания [18];

- возможность реконструкции протяженных дефектов нижней челюсти с сохранением участков малоберцовой кости в донорской области для увеличения стабильности голеностопного и коленного суставов [19–21];

- возможность закрытия обширных мягкотканых дефектов за счет кожно-жировой площадки свободного лоскута [22];

- возможность выполнения реконструкции в 2 этапа (например, в связи с общим тяжелым состоянием пациента или необходимостью уложиться в более короткие сроки продолжения неoadьювантной терапии после операции): на первом этапе выполняется реконструкция индивидуальным протезом с искусственным суставом с ложе для возмож-

ности установки свободного малоберцового лоскута, который вторым этапом может быть установлен без демонтажа основной конструкции.

К недостаткам метода можно отнести необходимость моделирования и изготовления эндопротеза, что может занимать до 4–6 нед, становясь проблемой при стремительном росте новообразования или при остром состоянии, требующем немедленного оперативного вмешательства (например, продолжающееся кровотечение из аневризмальной костной кисты нижней челюсти). С учетом более широко применяемой химиотерапии в детской практике оптимально выполнить моделирование за время проводимой неoadьювантной химио- и/или лучевой терапии, в случае же необходимости экстренного вмешательства – операция может быть выполнена вторым этапом после реконструкции нижней челюсти стандартными материалами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструкция нижней челюсти у детей с использованием комбинированного эндопротеза с искусственным височно-нижнечелюстным суставом и пластикой свободным малоберцовым лоскутом представляется перспективным методом с точки зрения сохранения высокого качества жизни и быстрой социальной адаптации пациентов. В дальнейшем предусмотрено проведение стоматологической реабилитации, связанной с установкой зубных имплантатов и последующим протезированием, а также катамнестическое наблюдение пациентов с оценкой отсроченных результатов лечения на большем временном промежутке.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Lopatin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7600-6191>

Babaskina N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

Markov N.M. ORCID: <https://orcid.org/0003-1063-6590>

Vorozhtsov I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Starokorova K.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-5520>

Gorokhova E.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-0802>

Veber V.P. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7988-2766>

Bondar M.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7642-1772>

Meshcheryakova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0840-7052>

Литература / References

- Shahzad F. Pediatric Mandible Reconstruction: Controversies and Considerations. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8 (12): e3285. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003285
- Disa J.J., Cordeiro P.G. Mandible reconstruction with microvascular surgery. *Semin Surg Oncol* 2000; 19 (3): 226–34. DOI: 10.1002/1098-2388(200010/11)19: 3<226::aid-ssu4>3.0.co;2-n
- Гилева К.С., Романова Е.М., Вербо Е.В., Овчинников И.А., Арутюнов Г.Р., Аллахвердиева Э.З. Применение ревааскуляризированных костных аутотрансплантатов у детей. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2022; (3): 20–30. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202203120 [Gileva K.S., Romanova E.M., Verbo E.V., Ovchinikov I.A., Arutyunov G.R., Allahverdieva E.Z. Vascularized bone autografts in children. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2022; (3): 20–30. (In Russ.)].
- Genden E.M., Buchbinder D., Chaplin J.M., Lueg E., Funk G.F., Urken M.L. Reconstruction of the pediatric maxilla and mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 293–300.
- Smartt J.M. Jr, Low D.W., Bartlett S.P. The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 14e–23e.
- Dowgierd K., Pokrowiecki R., Wolanski W., Kawlewska E., Kozakiewicz M., Wos J., et al. Analysis of the effects of mandibular reconstruction based on microvascular free flaps after oncological resections in 21 patients, using 3D planning, surgical templates and individual implants. *Oral Oncol* 2022; 127: 105800. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105800
- Горохова Е.К., Бабаскина Н.В., Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Марков Н.М., Краснов А.С. Применение «растущих» эндопротезов в комплексном лечении детей с пострезекционными дефектами нижней челюсти. *Стоматология* 2024; 103 (4): 10–9. DOI: 10.17116/stomat202410304110 [Gorokhova E.K., Babaskina N.V., Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Markov N.M., Krasnov A.S. The use of “growing” endoprotheses in the complex treatment of children with post-resection mandibular defects. *Stomatology* 2024; 103 (4): 10–9. (In Russ.)].
- Грачев Н.С., Терещук С.В., Бабаскина Н.В., Ворожцов И.Н. Опыт реконструкции свободными лоскутами у детей – 14 клинических случаев. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал* 2017; (S1): 121. [Grachev N.S., Tereshchuk S.V., Babaskina N.V., Vorozhtsov I.N. Experience of free flap reconstruction in children: 14 clinical cases. *Head and Neck. Russian journal* 2017; (S1): 121. (In Russ.)].
- Landes C., Korzinskas T., Dehner J.F., Santo G., Ghanaati S., Sader R. One-stage microvascular mandible reconstruction and alloplastic TMJ prosthesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42 (1): 28–34. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.01.043
- Arcuri F., Innocenti M., Menichini G., Pantani C., Raffaini M. Microvascular reconstruction of the mandible with medial femoral condylar flap for treatment of mandibular non-union. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2022; 51 (2): 175–81. DOI: 10.1016/j.ijom.2021.05.007
- Мураев А.А., Гусейнов Н.А., Цай П.А., Кибардин И.А., Буренчев Д.В., Иванов С.С. и др. Искусственные нейронные сети в лучевой диагностике, в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы). *Клиническая стоматология* 2020; 3 (95): 72–80. DOI: 10.37988/1811-153X_2020_3_72 [Muraev A.A., Guseynov N.A., Tsay P.A., Kibardin I.A., Burenchev D.V., Ivanov S.S., et al. Artificial neural networks in dental and maxillofacial radiology: a review. *Clinical Dentistry* 2020; 3 (95): 72–80. (In Russ.)].
- Genden E.M. Reconstruction of the mandible and the maxilla: the evolution of surgical technique. *Arch Facial Plast Surg* 2010; 12 (2): 87–90. DOI: 10.1001/archfacial.2010.18
- Ostrander B.T., Meller L., Harmon M., Archambault K., Kristallis T., Hammer D., Orosco R.K. Free flap jaw reconstruction with dental implantation: A single-institution experience. *Head Neck* 2024; 46 (6): 1370–9. DOI: 10.1002/hed.27683
- Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В., Деменчук П.А., Ворожцов И.Н., Дудаева А.А. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении детей и подростков с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2020; 99 (6-2): 44–62. DOI: 10.37988/1811-153X_2020_3_72 [Markov N.M., Grachev N.S., Babaskina N.V., Demenchuk P.A., Vorozhtsov I.N., Dudaeva A.A. Dental rehabilitation in the complex treatment of children and adolescents with maxillofacial neoplasms. *Stomatology* 2020; 99 (6-2): 44–62. (In Russ.)].
- Yang S., Fan H., Du W., Li J., Hu J., Luo E. Overgrowth of costochondral grafts in craniomaxillofacial reconstruction: rare complication and literature review. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43 (6): 803–12.
- Guyuron B., Lasa C.I. Jr. Unpredictable growth pattern of costochondral graft. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 880–6; discussion 887.
- Troulis M.J., Tayebaty F.T., Papadaki M., Bradford Williams W., Kaban L.B. Condylectomy and costochondral graft reconstruction for treatment of active idiopathic condylar resorption. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 65–72.
- Nokovitch L., Davrou J., Bidault F., Devauchelle B., Dakpé S., Vacher C. Vascular anatomy of the free fibula flap including the lateral head of the soleus muscle applied to maxillo-mandibular reconstruction. *Surg Radiol Anat* 2019; 41 (4): 447–54. DOI: 10.1007/s00276-018-2166-2
- Калакуцкий Н.В., Якунин С.И., Авраменко В.В., Веселова К.А. Оценка функции нижней конечности после пересадки васкуляризованного аутотрансплантата из малоберцовой кости у детей при устранении дефектов нижней челюсти. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2016; (3): 27–34. [Kalakutsky N.V., Yakunin S.I., Avramenko V.V., Veselova K.A. Assessment of lower limb function after vascularized fibular autografting for the reconstruction of mandibular defects in children. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery* 2016; (3): 27–34. (In Russ.)].
- Barla M., Polirsztok E., Peltié E., Jouve J.L., Legré R., Dautel G., et al. Free vascularised fibular flap harvesting in children: An analysis of donor-site morbidity. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017; 103 (7): 1109–13. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.05.009
- Valandhan Vedha G., Gopalakrishnan S., Kumar S.J., Menon G.P. Post-operative Complication at the Donor Site of Fibular Free Flap in a Pediatric Patient. *Cureus* 2022; 14 (1): e21182. DOI: 10.7759/cureus.21182
- Грачев Н.С., Терещук С.В., Бабаскина Н.В., Ворожцов И.Н. Опыт использования свободных лоскутов для закрытия дефектов головы и шеи у детей. *Альманах клинической медицины* 2017; 45 (6): 518–24. [Grachev N.S., Tereshchuk S.V., Babaskina N.V., Vorozhtsov I.N. Experience of head and neck free flap reconstruction in children. *Almanac of Clinical Medicine* 45 (6): 518–24. (In Russ.)].

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.09.2024
Принята к печати 04.02.2025



EDN: LTMDZV

Контактная информация:

Полев Георгий Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница»
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: neck.masses@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

Мультимодальная терапия лимфатических мальформаций с локализацией в области шеи у детей

Г.А. Полев^{1,2}, Н.С. Грачев², Р.С. Оганесян², Е.Ю. Яременко²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²АО «Ильинская больница», Красногорск

На сегодняшний день сохраняется высокая сложность определения оптимальной тактики лечения пациентов с лимфатической мальформацией (ЛМ) внеорганный шейной локализации (ВШЛ). В рамках данного исследования проведен анализ данных 115 пациентов с ЛМ ВШЛ, перенесших хирургическое удаление и/или склеротерапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Медиана катанестического наблюдения пациентов от момента верификации корректного диагноза составила 21,4 мес (Q1; Q3; 4,4; 58,3). В ходе исследования было выявлено, что макрокистозный тип ЛМ повышает вероятность достижения полной ремиссии в 7,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 2,7–20,5; $p < 0,001$), наличие хирургического удаления как самостоятельного метода терапии, так и в составе комбинированной терапии – в 6,3 раза (95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$), в то время как наличие \geq III стадии по классификации de Serres снижает вероятность достижения полной ремиссии в 4,0 раза (95% ДИ 1,5–10,9; $p = 0,006$), а ≤ 6 баллов по шкале CDS – в 3,2 раза (95% ДИ 1,3–8,4; $p = 0,015$). При этом стадия \geq III согласно классификации de Serres повышает риск развития продолженного роста или незначительное ($< 50\%$) сокращение объема ЛМ ВШЛ в 4,2 раза (95% ДИ 1,5–11,7; $p = 0,007$). В то же время комбинированная терапия и хирургическое удаление как самостоятельная модальность повышают время дожития пациента в 7,4 раза (95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$) и 11,5 раз (95% ДИ 2,2–58,8; $p = 0,004$) соответственно. Также в ходе исследования была выявлена относительно малая частота развития малых ($n = 22$; 19,1%) и больших ($n = 9$; 7,8%) послеоперационных осложнений. На основе проведенного комплексного анализа отмечена значимая роль хирургического удаления как составной части мультимодального персонализированного лечения, предложен алгоритм определения оптимальной тактики лечения пациентов с ЛМ ВШЛ.

Ключевые слова: лимфатическая мальформация, внеорганный шейная локализация, дети, факторы риска, хирургическое лечение, классификация de Serres, шкала CDS

Полев Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 144–155.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

Multimodal treatment of neck lymphatic malformations in children

G.A. Polev^{1,2}, N.S. Grachev², R.S. Oganessian², E.Yu. Yaremenko²

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk

Today, choosing the optimal management of patients with neck lymphatic malformations (NLM) remains a big challenge. In our study, we analyzed data of 115 patients with NLM who had received surgery and/or sclerotherapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia from May 2012 to December 2022 inclusive. 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 Russia. The median follow-up time from diagnosis verification was 21.4 months (Q1; Q3; 4.4; 58.3). Macrocystic lymphatic malformations were found to increase the probability of complete remission 7.4-fold (95% confidence interval (CI) 2.7–20.5; $p < 0.001$), while surgery performed either as single-modality therapy or in combination with other treatment increased it 6.3-fold (95% CI 2.3–16.9; $p < 0.001$). Disease stage \geq III as classified by de Serres decreased the probability of complete remission fourfold (95% CI 1.5–10.9; $p = 0.006$), while CDS score ≤ 6 points – 3.2 fold (95% CI 1.3–8.4; $p = 0.015$). At the same time, disease stage \geq III according to de Serres increased the risk of continued growth or a small ($< 50\%$) reduction in NML volume 4.2-fold (95% CI 1.5–11.7; $p = 0.007$). Meanwhile, combined therapy and single-modality surgery increased the patients' survival time 7.4 fold (95% CI 2.0–27.8; $p = 0.003$) and 11.5 fold (95% CI 2.2–58.8; $p = 0.004$) respectively. Notably, only a relatively small number of minor ($n = 22$; 19.1%) and major ($n = 9$; 7.8%) postoperative complications were registered in our study. The results of our comprehensive analysis highlighted the importance of surgery as part of multimodal personalized treatment and laid the basis for a new algorithm for choosing the optimal management of patients with NLMs.

Key words: lymphatic malformation, neck region, children, risk factors, surgery, de Serres classification, CDS scale

Polev G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 144–155.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 02.09.2024
Accepted 04.02.2025

Correspondence:

Georgy A. Polev, Cand. Med. Sci., a senior researcher at the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Director of Head and Neck Surgery Center at the Ilyinsky Hospital
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: neck.masses@yandex.ru

Лимфатическая мальформация (ЛМ) – врожденная непролиферативная мальформация лимфатических дренажных путей (ранее – лимфангиома) с низким кровотоком (slow-flow) [1–3]. Частота встречаемости ЛМ составляет от 1 на 16 000 живых новорожденных до 1 на 6000, или 5,82–6,9 случая ЛМ на 100 000 здоровых детей в отсутствие половых и расовых различий, представляя собой редкую нозологию сосудистых мальформаций [1, 4–6]. Согласно последней редакции классификации сосудистых аномалий, представленной Международным обществом по изучению сосудистых аномалий 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA), выделяют три гистологических типа простых форм ЛМ: макрокистозные (диаметр кист > 1 см), микрокистозные (диаметр кист < 1 см) и смешанного типа [7]. В качестве независимых экспертных систем возможно использование искусственных нейронных систем лучевой диагностики [8]. ЛМ, ассоциированные с иными сосудистыми мальформациями, а также синдромальные формы, при которых отмечены дополнительные симптомы, не связанные с сосудистой мальформацией, относят к сложным ЛМ [7, 9]. При наличии дополнительных симптомов необходима дифференциальная диагностика с другими врожденными патологиями [10].

Несмотря на отсутствие неопластического роста, ЛМ, развивающиеся в области головы и шеи, ассоциированы с агрессивным, часто инфильтрирующим распространением, что обуславливает высокую частоту развития осложнений и жизнеугрожающих состояний, значительных косметических дефектов и технических сложностей лечения ЛМ [6, 11–13].

Наиболее современные систематические обзоры литературы, освещающие сравнение безопасности и эффективности таких методов лечения ЛМ головы и шеи, как хирургическое удаление, склеротерапия, комбинированный метод (склеротерапия и хирургия), и показания к ним, опубликованы преимущественно в 2024 г. [14–16], также выпущены систематические обзоры, посвященные применению сиролимуса (ингибитор mTOR, а также подавляет ответ на интерлейкин-2) [17–20]. Однако сами авторы отмечают неизбежный недостаток данных обзоров литературы и метаанализов: каждый из них преимущественно построен на основе небольших выборочных совокупностей и сериях случаев, которые, как правило, освещают только один из изучаемых методов лечения ЛМ головы и шеи. Открытым также остается вопрос о возможности активного динамического наблюдения в отсутствие инвазивного лечения ввиду разнящихся данных касательно спонтанной инволюции ЛМ головы и шеи и отсутствия крупных исследований по данной теме [15, 21–24].

Так, в условиях отсутствия широко принятых стандартизированных подходов к терапии ЛМ у детей с локализацией в области головы и шеи, включая первично внеорганную шейную локализацию (ВШЛ), проблема оптимизации лечения данной группы пациентов обладает высокой актуальностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является ретроспективным выборочным проверяющим, с неслучайным методом включения пациентов и количественной методологией описания данных [25]. Катамнестические данные пациентов собирались динамически путем телефонного опроса, заполнения анкет-опросников, а также очного посещения пациентами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При подготовке данной статьи были проанализированы такие данные, как демографические (период жизни пациента на момент дебюта заболевания, возраст на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пол), стратификация ЛМ согласно гистологическому типу (микро-, макрокистозные и смешанные), стадия согласно классификации de Serres [26, 27], наличие хирургического вмешательства по месту жительства, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на момент последнего наблюдения (объем мальформации, анатомо-топографические особенности). Эффективность лечения определялась согласно оценке функционального состояния пациента по шкале CDS (Cologne Disease Score), выделяющей функциональное состояние средней тяжести (7–10 баллов), тяжелое (4–6 баллов) и крайне тяжелое (0–3 балла) [27, 28], а также по величине сокращения объема опухоли (полная ремиссия, частичный ответ, незначительные изменения и/или продолженный рост). В качестве полной ремиссии принимали абсолютное отсутствие изменений согласно данным визуализации, в качестве частичного ответа – объем удаления $\geq 50\%$, в качестве незначительных изменений – сокращение объема мальформации на 1–49%. Безопасность проводимого лечения оценивали с помощью анализа периоперационных осложнений и интраоперационных критических инцидентов.

В качестве критериев отбора участников исследования выступали следующие: возраст пациента менее 18 лет на момент госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно; верифицированный диагноз «простая ЛМ»; первичная ВШЛ мальформации.

В качестве критериев невключения принимали отсутствие хирургического лечения в объеме удаления мальформации или склерозирования при наличии показаний к его проведению в указанном объеме, а также длительность катamnестического наблюдения менее 3 мес после оперативного вмешательства в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В случае отказа пациента от участия в исследовании, а также в отсутствие ключевой информации, необходимой для оценки эффективности проводимого лечения, пациент исключался из исследования.

Статистический анализ

Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05, по показаниям применялась поправка Бонферрони, критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, двусторонний критерий Фридмана, критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, регрессионный анализ Кокса с зависящими от времени предикторами. Применялся статистический пакет IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были проанализированы данные 115 пациентов (50 девочек и 65 мальчиков) с ЛМ ВШЛ, которые перенесли хирургическое лечение и/или склеротерапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно. Медиана катamnестического наблюдения пациентов от момента верификации корректного диагноза составила 21,4 (Q1; Q3; 4,4; 58,3) мес. Медиана возраста на момент инициальной находки мальформации составила 2,0 (0,0; 726,0) суток жизни: пренатальная диагностика была представлена в 17,4% ($n = 20$) случаев. Медиана возраста пациентов на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева составила 2,1 (0,4; 5,5) года. Склеротерапия, примененная у 81 (70,4%) пациента, была наиболее часто используемой модальностью хирургического лечения. Мальформации были преимущественно макрокистозные ($n = 52$; 45,2%) и смешанные ($n = 48$; 41,7%). Более подробно данные пациентов и топографо-анатомические особенности ЛМ ВШЛ представлены в *таблице 1*. В предшествующей статье были также оценены данные пациентов и анатомо-топографические особенности мальформаций в зависимости от гистологического типа [27].

Так, согласно данным, приведенным в *таблице 1*, отсутствовали статистически значимые различия

Таблица 1
Сравнительный анализ первичных данных пациентов в зависимости от вида терапии
Table 1
A comparison of primary patient data in accordance with the type of treatment

Изучаемый признак Feature of interest	1	2	3	4	5	6	7
	Выборочная совокупность ($n = 115$) The study sample ($n = 115$)	Склеротерапия ($n = 60$) Sclerotherapy ($n = 60$)	Комбинированная терапия ($n = 21$) Combined therapy ($n = 21$)	Хирургия ($n = 34$) Surgery ($n = 34$)	Результаты статистического анализа Statistical analysis results		
Период дебюта, n (%) Disease onset, n (%)	20 (17,4)	9 (15,0)	6 (28,6)	5 (14,7)	$\chi^2(6) = 3,389$ $p = 0,759$		
	41 (35,7)	23 (38,3)	7 (33,3)	11 (32,4)			
	13 (11,3)	8 (13,3)	2 (9,5)	3 (8,8)			
Пол, n (%) Gender, n (%)	41 (35,7)	20 (33,3)	6 (28,6)	15 (44,1)	$\chi^2(2) = 5,016$ $p = 0,081$		
	65 (56,5)	39 (65,0)	12 (57,1)	20 (58,8)			
Возраст на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, годы, Me (Q1; Q3; min-max) Age at the time of the first admission to the D. Rogachev NMRCPHOI, years, Me (Q1; Q3; min-max)	50 (43,5)	21 (35,0)	9 (42,9)	14 (41,2)	$H = 0,678$ $p = 0,713$		

1	2	3	4	5	6	7
Тип ЛМ, n (%) Lymphatic malformation (LM) type, n (%)	Микрокистозный (< 1 см) Microcystic (< 1 cm)	15 (13,0)	6 (10,0)	4 (19,0)	5 (14,7)	$\chi^2(4) = 2,739$ $p = 0,602$
	Смешанный Mixed	48 (41,7)	29 (48,3)	7 (33,3)	12 (35,3)	
	Макрокистозный (> 1 см) Macrocystic (> 1 cm)	52 (45,2)	25 (41,7)	10 (47,6)	17 (50,0)	
	I	22 (19,8)	9 (15,8)	2 (9,5)	11 (32,4)	
Стадия по классификации de Serres*, n (%) Disease stage according to the de Serres classification*, n (%)	II	36 (32,4)	21 (36,8)	8 (38,1)	7 (20,6)	$\chi^2(6) = 4,793$ $p = 0,254$
	III	37 (33,3)	20 (35,1)	6 (28,6)	11 (32,4)	
	V	16 (14,4)	7 (12,3)	5 (23,8)	5 (14,7)	
	III-V стадия по классификации de Serres, n (%) Disease stage III-V according to de Serres, n (%)	57 (49,6)	30 (50,0)	11 (52,4)	16 (47,1)	
Выход ЛМ за пределы шеи, n (%) LM extension outside the neck region, n (%)		79 (68,7)	24 (50,0)	45 (83,3)	11 (84,6)	$\chi^2(2) = 4,058$ $p = 0,131$
Значение по шкале CDS до лечения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, баллы, Me (Q1; Q3; min-max) CDS score before treatment at the D. Rogachev NMRCPHOI, points, Me (Q1; Q3; min-max)		7,0 (5,0; 7,0; 0,0-9,0)	6,0 (5,0; 7,0; 0,0-7,0)	6,0 (3,0; 7,0; 0,0-7,0)	7,0 (5,8; 7,0; 1,0-9,0)	H = 5,188 $p = 0,075$
	Интерпретация по шкале CDS до операции и/или склерозирования, n (%) CDS score interpretation before surgery and/or sclerotherapy, n (%)		57 (49,6)	28 (46,7)	8 (38,1)	21 (61,8)
Наличие хирургического вмешательства по месту жительства, n (%) Surgery at place of residence, n (%)	Средняя тяжесть Fair condition	47 (40,9)	28 (46,7)	8 (38,1)	11 (32,4)	$\chi^2(4) = 7,105$ $p = 0,130$
	Тяжелое состояние Severe condition	11 (9,6)	4 (6,7)	5 (23,8)	2 (5,9)	
Предоперационный объем ЛМ по данным МРТ при первичном поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, см ³ , Me (Q1; Q3; min-max) Preoperative LM volume as determined by magnetic resonance imaging (MRI) at the first admission to the D. Rogachev NMRCPHOI, cm ³ , Me (Q1; Q3; min-max)		32 (27,8)	8 (13,3)	7 (33,3)	7 (20,6)	$\chi^2(2) = 3,836$ $p = 0,147$ H = 11,834; $p = 0,003$ U _(C-X) = 265,000; $p = 0,001$ U _(C-X) = 691,500; $p = 0,807$ U _(K-X) = 136,500; $p = 0,004$
		79,9 (31,4; 166,8; 1,9-1973,0)	72,2 (26,5; 156,0; 3,7-693,0)	188,0 (101,7; 576,5; 9,0-1973,0)	58,5 (31,0; 129,0; 1,9-1417,0)	
Количество хирургических вмешательств в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Me (Q1; Q3; min-max) The number of surgeries performed at the D. Rogachev NMRCPHOI, Me (Q1; Q3; min-max)		2,0 (1,0; 3,0; 1,0-13,0)	2,0 (1,0; 3,0; 1,0-8,0)	3,0 (2,0; 7,0; 2,0-13,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-9,0)	H = 29,234; $p < 0,001$ U _(C-X) = 300,000; $p < 0,001$ U _(C-X) = 666,500; $p = 0,003$ U _(K-X) = 78,500; $p < 0,001$
		1,0 (1,0; 2,0; 1,0-7,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-5,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-7,0)	1,0 (1,0; 1,0; 1,0-1,0)	
Количество попыток склеротерапии у одного пациента, Me (Q1; Q3; min-max) The number of attempts at sclerotherapy per patient, Me (Q1; Q3; min-max)	Блеомицин Bleomycin	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-4,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-4,0)	2,0 (1,0; 4,0; 1,0-6,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	U _(C-X) = 160,000; $p = 0,750$ U _(C-X) = 11,000; $p = 0,423$ U _(C-X) = 39,500; $p = 0,255$ U _(C-X) = 7,500; $p = 0,850$
	Доксициклин Doxycycline	2,0 (1,0; 3,0; 1,0-6,0)	3,0 (2,0; 3,0; 1,0-5,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-7,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	
	Пицибанил Picibanil	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-3,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-2,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	
	Этоксисклерол Etoxisclerol	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-3,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0-2,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0-3,0)	

Примечание. * – также были отмечены 3 (5%) случая IV стадии (билатеральное супрахиоидальное расположение) в группе склеротерапии и 1 случай билатерального инфрахиазального расположения, который был отнесен к V стадии в группе комбинированной терапии. X – хирургия; K – склеротерапия; C – склеротерапия; S – склеротерапия; K – комбинированная терапия.
Notes: * – there were also 3 cases (5%) of disease stage IV (bilateral suprahyoid location) in the sclerotherapy group as well as 1 case of bilateral suprahyoid location in the sclerotherapy group as well as 1 case of bilateral suprahyoid location in the sclerotherapy group as well as 1 case of bilateral suprahyoid location in the sclerotherapy group. C – sclerotherapy; X – surgery; K – combined therapy.

первичных данных за исключением объема мальформации согласно данным МРТ перед первым хирургическим вмешательством в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: статистически и клинически значимо наиболее высокий объем мальформации был представлен в группе комбинированной терапии по сравнению с группами склеротерапии и хирургии (медиана 188,0 см³ против 72,2 см³ и 58,5 см³ соответственно).

Анализ количества выполненных хирургических вмешательств в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил, что наибольшее их число представлено в группе комбинированного лечения, при котором медиана составила 3 (2; 7), наименьшее – в группе хирургии в отсутствие склеротерапии, в которой медиана составила 1 (1; 2) (H = 29,234; $p < 0,001$). Отсутствие статистически значимых различий первичных данных позволяет провести сравнительный межгрупповой анализ исходов лечения и периоперационных осложнений у пациентов с ЛМ ВШЛ. Результаты данного анализа представлены в *таблице 2*.

Согласно данным, представленным в *таблице 2*, наиболее длительный период катамнестического наблюдения (от верификации диагноза и от первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) представлен в группе комбинированной терапии (медиана 48,1 мес и 37,6 мес соответственно), наиболее короткий – в группе хирургии (8,1 мес и 3,5 мес соответственно), что также свидетельствует о потенциально более затяжной продолжительности терапии в случае наличия склеротерапии. При оценке оптимальности хирургического вмешательства выявлено, что оптимальная (1 операция; $n = 48$; 41,7%) и приемлемая (2–5 операций; $n = 54$; 47,0%) эффективность терапии были представлены значительно чаще, чем субоптимальная (> 5 операций; $n = 13$; 11,3%). При этом в случае хирургического удаления значимо чаще требовалось однократное оперативное вмешательство, чем в случае склеротерапии ($\chi^2(4) = 41,404$; $p < 0,001$).

Разница между объемом ЛМ до инициальной операции в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на момент последнего наблюдения оказалась статистически значимой ($Z = -6,981$; $p < 0,001$). Только в группе склеротерапии отмечалось наличие продолженного роста ($n = 11$; 18,3%), в то время как полная ремиссия статистически значимо чаще была достигнута в группе хирургии по сравнению со склеротерапией и комбинированной терапией ($\chi^2(4) = 30,026$; $p < 0,001$): 27 (79,4%) против 16 (26,7%) и 6 (28,6%) соответственно. Кроме того, полная ремиссия чаще достигалась при макрокистозном ($n = 33$; 63,5%), а частичный ответ – при микроки-

Таблица 2
Сравнительный анализ эффективности и периоперационной безопасности пациентов с ЛМ ВШЛ в зависимости от вида терапии

Table 2
A comparison of efficacy and perioperative safety of the patients with neck LM (NLM) according to the type of treatment

Изучаемый признак Feature of interest	Выборочная совокупность ($n = 115$) The study sample ($n = 115$)	Склеротерапия ($n = 60$) Sclerotherapy ($n = 60$)	Комбинированная терапия ($n = 21$) Combined therapy ($n = 21$)	Хирургия ($n = 34$) Surgery ($n = 34$)	Результаты статистического анализа Statistical analysis results	
1	2	3	4	5	6	7
Длительность катамнестического наблюдения от верификации диагноза, мес Follow-up time from diagnosis verification, months	21,4 (4,4; 58,3; 3,0–204,2)	20,3 (4,9; 43,5; 3,1–129,5)	48,1 (22,1; 103,7; 3,1–176,9)	8,1 (3,6; 33,8; 3,0–204,2)	H = 11,024; $p = 0,004$ $U_{(c-x)} = 368,500$; $p = 0,005$ $U_{(c-x)} = 1445,000$; $p = 0,181$ $U_{(k-x)} = 189,500$; $p = 0,004$	
Длительность катамнестического наблюдения от первой госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мес Follow-up time from the first admission to the D. Rogachev NMRCPHOI, months	14,8 (3,4; 40,4; 3,0–135,0)	14,7 (3,3; 37,2; 3,0–127,7)	37,6 (14,2; 75,9; 3,5–135,0)	3,5 (3,4; 20,9; 3,2–107,9)	H = 12,037; $p = 0,002$ $U_{(c-x)} = 364,000$; $p = 0,004$ $U_{(c-x)} = 940,500$; $p = 0,529$ $U_{(k-x)} = 154,500$; $p < 0,001$	

Объем ЛМ по данным МРТ при последнем наблюдении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, см ³ , Me (Q1; Q3; min-max) LM volume as determined by MRI at the last follow-up at the D. Rogachev NMRCPHOI, cm ³ , Me (Q1; Q3; min-max)		3,0 (0,0; 51,0; 0,0-1897,0)	10,7 (0,5; 112,0; 0,0-498,0)	12,5 (0,0; 127,6; 0,0-1897,0)	0,0 (0,0; 0,5; 0,0-142,0)	H = 22,802; p < 0,001 U _(A-B) = 431,500; p = 0,796 U _(A-B) = 294,500; p < 0,001 U _(B-B) = 144,000; p = 0,002
	1 операция (оптимальная эффективность) 1 surgery (optimal efficacy)	48 (41,7)	23 (38,3)	Нет No	25 (73,5)	
Количество попыток хирургического вмешательства для одного пациента, n (%) The number of attempts at surgery per patient, n (%)	2-5 операций (приемлемая эффективность) 2-5 surgeries (acceptable efficacy)	54 (47,0)	33 (55,0)	14 (66,7)	7 (20,6)	$\chi^2(4) = 41,404$ p < 0,001
	> 5 операций (субоптимальная эффективность) > 5 surgeries (suboptimal efficacy)	13 (11,3)	4 (6,7)	7 (33,3)	2 (5,9)	
Исход лечения, n (%) Treatment outcome, n (%)	Полная ремиссия Complete remission	49 (42,6)	16 (26,7)	6 (28,6)	27 (79,4)	$\chi^2(4) = 30,026$ p < 0,001
	Частичный ответ Partial remission	43 (37,4)	26 (43,3)	12 (57,1)	5 (14,7)	
	Отсутствие ответа/ продолженный рост* No response/continued growth*	23 (20,0)	18 (30,0)	3 (14,3)	2 (5,9)	
Наличие интраоперационного критического инцидента, n (%) Intraoperative critical event, n (%)		4 (3,5)	Нет No	2 (9,5)	2 (5,9)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
Интраоперационные осложнения, II степень согласно Classintra, n (%) Intraoperative adverse events, Classintra grade II, n (%)		5 (4,4)	Нет No	2 (9,5)	3 (8,8)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
Наличие интраоперационной или ранней послеоперационной гемотрансфузии, n (%) Intraoperative or early postoperative blood transfusion, n (%)		13 (11,3)	Нет No	6 (28,6)	7 (20,6)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
	Отсутствуют No	84 (73,0)	53 (88,3)	9 (42,9)	22 (64,7)	
Послеоперационные осложнения, n (%) Postoperative complications, n (%)	Присутствуют Yes	31 (27,0)	7 (11,7)	12 (57,1)	12 (35,3)	$\chi^2(2) = 17,991$ p < 0,001
	Отсутствуют None	84 (73,0)	53 (88,3)	9 (42,9)	22 (64,7)	
Осложнения согласно Clavien-Dindo, n (%) Complications as per the Clavien-Dindo classification, n (%)	Малые Minor	22 (19,1)	7 (11,7)	8 (38,1)	7 (20,6)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
	Большие Major	9 (7,8)	Нет No	4 (19,0)	5 (14,7)	
Значение по шкале CDS на момент последнего наблюдения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, баллы, Me (Q1; Q3; min-max) CDS score at the last follow-up at the D. Rogachev NMRCPHOI, points, Me (Q1; Q3; min-max)		9,0 (7,0; 10,0; 1,0-10,0)	8,5 (7,0; 10,0; 1,0-10,0)	7,0 (3,0; 10,0; 2,0-10,0)	10,0 (8,0; 10,0; 2,0-10,0)	H = 9,784; p = 0,008 U _(A-B) = 487,500; p = 0,111 U _(A-B) = 735,000; p = 0,016 U _(B-B) = 215,000; p = 0,006
	Средняя тяжесть Fair condition	94 (81,7)	52 (86,7)	12 (57,1)	30 (88,2)	
Интерпретация по шкале CDS на момент последнего наблюдения, n (%) CDS score interpretation at the last follow-up, n (%)	Тяжелое состояние Severe condition	11 (9,6)	6 (10,0)	3 (14,3)	2 (5,9)	$\chi^2(4) = 11,956$ p = 0,018
	Очень тяжелое состояние Critical condition	10 (8,7)	2 (3,3)	6 (28,6)	2 (5,9)	

Примечание. * – продолженный рост на момент последнего наблюдения был отмечен только в группе склеротерапии (n = 11).
Notes. * – at the last follow-up, continued growth was registered in the sclerotherapy group (n = 11) only.

стозном ($n = 8$; 53,3%) и смешанном ($n = 22$; 45,8%) типах ЛМ ВШЛ ($\chi^2(4) = 12,532$; $p = 0,001$). Наиболее значимые прогностические модели достижения полной ремиссии представлены в *таблице 3*.

Частота развития осложнений составила 31 (27,0%) случай, из них в 21 (67,7%) случае отмечены осложнения, стратифицированные как I стадия согласно классификации Clavien–Dindo: субфебрильная лихорадка ($n = 5$; 4,3%), незначительный отек ($n = 2$; 1,7%), болевой синдром ($n = 2$; 1,7%), которые можно отнести к побочному эффекту введения склерозанта. Также отмечались синдром Горнера ($n = 3$; 2,6%), плексопатия шейного сплетения ($n = 1$; 0,9%), парез мариальной ветви лицевого нерва ($n = 5$; 4,3%), гематома в послеоперационной области ($n = 3$; 2,6%). Случай пневмонии ($n = 1$; 0,9%) отнесен ко II стадии по классификации Clavien–Dindo. В качестве больших осложнений (III–V стадия по классификации Clavien–Dindo) выявлены свищ подчелюстной области с прорезыванием металлоконструкции ($n = 1$; 0,9%), длительная лимфоррея ($n = 2$; 1,7%), рубцовая деформация языка

($n = 1$; 0,9%), нарастание дыхательной недостаточности при невозможности интубации ($n = 2$; 1,7%), потребовавшие повторного хирургического вмешательства или постановки трахеостомы, а также геморрагический синдром ($n = 1$; 0,9%) и 2 (1,7%) эпизода гипоксии (вследствие аспирации слюны и смещения трахеостомической трубки).

Согласно данным, представленным в *таблице 3*, гистологический тип ЛМ, стадия по классификации de Serres, функциональное состояние пациента по шкале CDS на момент госпитализации и наличие оперативного вмешательства значимо влияют на достижение полной ремиссии при хирургическом лечении ЛМ ВШЛ. Иные переменные, характеризующие демографические данные (пол, возраст, наличие хирургического вмешательства в анамнезе), анатомо-топографические (выход ЛМ за пределы шеи, объем ЛМ и проч.) не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения и были исключены из прогностической модели согласно критерию шагового отбора исключения из модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$.

Таблица 3

Наиболее значимые прогностические модели достижения полной ремиссии при хирургическом лечении ЛМ ВШЛ

Table 3

The most important prognostic models for achieving complete remission following surgical treatment of NLM

Исследуемая переменная Variable of interest	B (SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B) 95% CI for Exp(B)		P
			Нижний Lower	Верхний Upper	
Модель 1 Model 1					
Константа The constant	1,292 (1,747)	3,640	–	–	0,459
Смешанный тип Mixed LM	–2,250 (0,975)	0,105	0,016	0,712	0,021
Микрокистозный тип Microcystic LM	–2,896 (0,796)	0,055	0,012	0,263	< 0,001
II стадия по классификации de Serres de Serres stage II	–0,089 (0,888)	0,915	0,161	5,211	0,920
III стадия по классификации de Serres de Serres stage III	–1,643 (0,835)	0,193	0,038	0,993	0,049
V стадия по классификации de Serres de Serres stage V	–3,246 (1,430)	0,039	0,002	0,642	0,023
Шкала CDS, баллы CDS score, points	0,568 (0,262)	1,765	1,056	2,949	0,030
Комбинированная терапия Combined therapy	–3,866 (0,926)	0,021	0,003	0,129	< 0,001
Склеротерапия Sclerotherapy	–3,257 (0,979)	0,038	0,006	0,262	0,001
Модель 2 Model 2					
Константа The constant	–1,011 (0,480)	0,364	–	–	0,035
Макрокистозный тип Macrocystic LM	2,010 (0,515)	7,462	2,718	20,486	< 0,001
Наличие хирургического удаления* Surgery*	1,832 (0,508)	6,246	2,310	16,891	< 0,001
≥ III стадия по классификации de Serres de Serres stage ≥ III	–1,389 (0,510)	0,249	0,092	0,677	0,006
≤ 6 баллов по шкале CDS CDS score ≤ 6 points	–1,179 (0,484)	0,308	0,119	0,795	0,015

Примечание. Модель 1: $R^2 = 0,738$ (Hosmer & Lemeshow), 0,471 (Cox & Snell), 0,632 (Nagelkerke); $\chi^2 71,399$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR. Модель 2: * – хирургическое удаление как самостоятельный метод терапии или в составе комбинированной терапии; $R^2 = 0,737$ (Hosmer & Lemeshow), 0,337 (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke); $\chi^2 47,238$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR.
Notes. Model 1: $R^2 = 0,738$ (Hosmer & Lemeshow), 0,471 (Cox & Snell), 0,632 (Nagelkerke); $\chi^2 71,399$; $p < 0,001$. Variable input method – Backward LR. Model 2: * – surgery as a single-modality therapy or as part of combined therapy; $R^2 = 0,737$ (Hosmer & Lemeshow), 0,337 (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke); $\chi^2 47,238$; $p < 0,001$. Variable input method – Backward LR. CI – confidence interval.

Так, макрокистозный тип ЛМ повышает вероятность достижения полной ремиссии в 7,4 раза (95% ДИ 2,7–20,5; $p < 0,001$), наличие хирургического удаления как самостоятельного метода терапии, так и в составе комбинированной терапии – в 6,3 раза (95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$), в то время как наличие \geq III стадии по классификации de Serres снижает вероятность достижения полной ремиссии в 4,0 раза (95% ДИ 1,5–10,9; $p = 0,006$), а ≤ 6 баллов по шкале CDS – в 3,2 раза (95% ДИ 1,3–8,4; $p = 0,015$).

При сравнительном анализе представленных прогностических моделей отсутствовали статистически значимые различия ($Z = 1,313$; $p = 0,189$). Графическое описание проведенного ROC-анализа представлено на рисунке 1. Информационная способность моделей 1 и 2 в целях прогнозирования вероятности достижения полной ремиссии составляет 84,0% (SE 4,1; 95% ДИ 75,9–92,1; $p < 0,001$) и 76,0% (SE 4,5; 95% ДИ 67,1–84,8; $p < 0,001$) соответственно.

Рисунок 1
Результаты графического сравнения качества моделей 1 и 2 путем построения ROC-кривых

Figure 1
A visual comparison of the quality of models 1 and 2 by using ROC curves

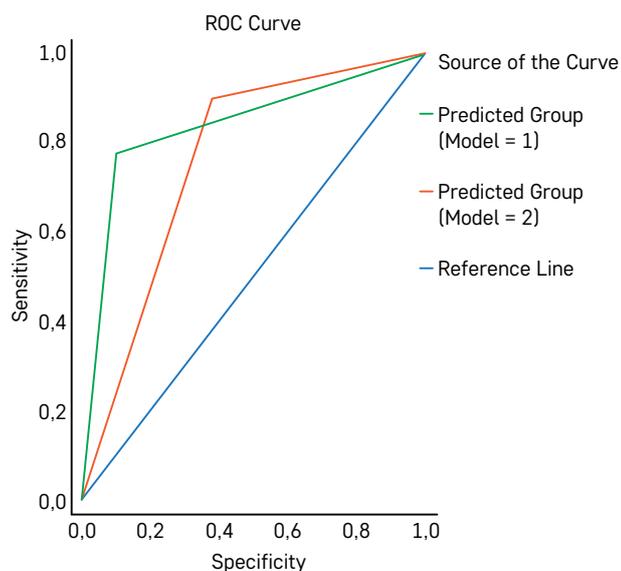


Таблица 4
Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 4
The results of a multivariate Cox regression analysis for the assessment of risk factors for the development of a composite endpoint (CE)

Исследуемая переменная Variable of interest	B (SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B) 95% CI for Exp(B)		p
			Нижний Lower	Верхний Upper	
\geq III стадия по классификации de Serres de Serres stage \geq III	1,429 (0,526)	4,176	1,490	11,701	0,007
Комбинированная терапия Combined therapy	-1,998 (0,674)	0,136	0,036	0,509	0,003
Хирургия Surgery	-2,443 (0,840)	0,087	0,017	0,451	0,004

Примечание. ККТ – незначительные изменения объема ЛМ (< 50%) или наличие продолженного роста; $\chi^2 25,386$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR.

Notes. CE – minor changes in LM volume (< 50%) or continued growth; $\chi^2 25.386$; $p < 0.001$. Variable input method – Backward LR.

Таким образом, обе модели могут быть рекомендованы к применению в клинической практике.

Согласно данным, представленным в таблице 4 и на рисунке 2, наиболее благоприятным исходом лечения обладают пациенты со стадией \leq III согласно классификации de Serres и наличием хирургического удаления как одной из модальностей терапии или самостоятельного метода лечения. Так, стадия \geq III согласно классификации de Serres повышает риск развития продолженного роста или незначительное (< 50%) сокращение объема ЛМ ВШЛ в 4,2 раза (95% ДИ 1,5–11,7; $p = 0,007$). В то же время комбинированная терапия и хирургическое удаление как самостоятельная модальность повышают время дожития пациента в 7,4 раза (95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$) и 11,5 раз (95% ДИ 2,2– 58,8; $p = 0,004$) соответственно. Важно отметить, что переменные, характеризующие функциональное состояние пациента согласно шкале CDS, на момент первичного поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и гистологический тип мальформации были исключены из регрессионной модели Кокса согласно критерию шагового отбора исключения из модели. Данная модель предсказания риска развития продолженного роста ЛМ ВШЛ или незначительного сокращения ее объема может быть рекомендована для применения в клинической практике.

На основе проведенного комплексного анализа данных и обзора литературы разработан алгоритм выбора оптимальной тактики хирургического лечения ЛМ ВШЛ у детей, представленный на рисунке 3.

Согласно данному алгоритму при больших или симптоматических мальформациях очень важно определить тип поражения: макрокистозное, микрокистозное или смешанное и резектабельность мальформации в отсутствие калечащей операции.

Локализованные формы преимущественно лечатся склеротерапией или хирургическим вмешательством, в зависимости от расположения поражения и его распространения относительно жизненно важных анатомических структур. Обширные пора-

Рисунок 2

Кумулятивная выживаемость (вероятность, что ККТ не случится) (А) и кумулятивный риск развития ККТ в течение периода наблюдения (Б) в зависимости от метода терапии ($p < 0,001$)

Figure 2

The cumulative survival (the probability that CE will not be observed) (A) and the cumulative risk of CE development during the follow-up period (Б) according to the treatment approach ($p < 0.001$)

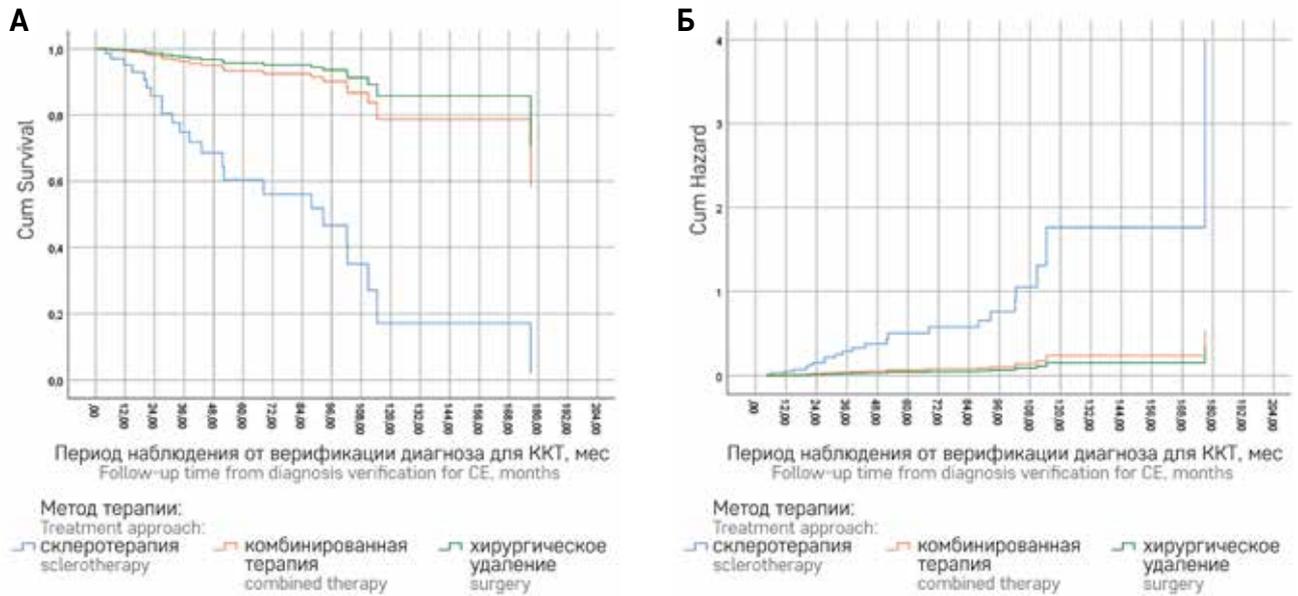
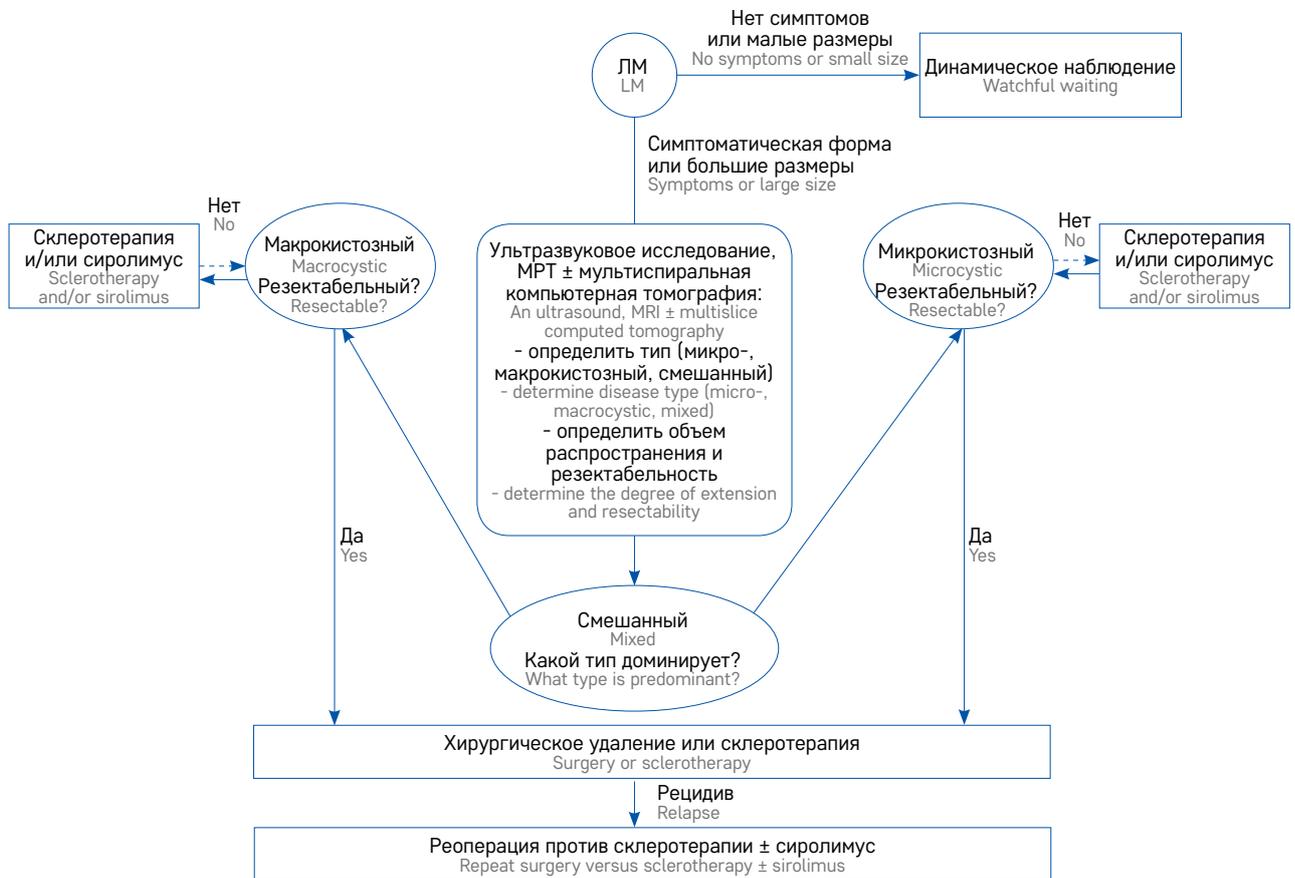


Рисунок 3

Алгоритм определения оптимальной тактики хирургического лечения пациентов с ЛМ ВШЛ

Figure 3

An algorithm for choosing the optimal surgical management of patients with NLM



жения часто не поддаются одноэтапной полной хирургической резекции, и следует рассмотреть возможность первичного выполнения склеротерапии и медикаментозного лечения (сиролимус).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования был выполнен сравнительный анализ исходов лечения ЛМ ВШЛ в зависимости от применяемой модальности лечения: склеротерапия, хирургическое удаление и комбинированное лечение. По результатам оценки было выявлено, что наличие хирургического удаления как самостоятельного метода лечения (в 7,4 раза; 95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$), так и в составе комбинированной терапии (в 11,5 раз; 95% ДИ 2,2–58,8; $p = 0,004$) снижает риск незначительного (< 50%) сокращения объема ЛМ ВШЛ или развития продолженного роста, а также повышает вероятность достижения полной ремиссии (в 6,3 раза; 95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$). При этом в подавляющем количестве случаев при хирургическом удалении ЛМ терапия была признана оптимальной ($n = 25$; 73,5%), в то время как при склеротерапии в 37 (66,7%) случаях потребовалось более одной попытки. Представленные данные касательно оптимальности количества попыток хирургического вмешательства сопоставимы с данными литературы [14, 29], однако в метаанализе J.L.A Embrechts и соавт. [15] величина сокращения объема ЛМ не зависела от метода лечения.

Частота развития послеоперационных осложнений составила 31 (27,0%) случай, включая 9 (7,8%) случаев развития побочных явлений введения склерозанта. Данный показатель является относительно низким при сравнении с данными литературы [14–16, 29–33]. Кроме того, отсутствовали случаи летального исхода. Касательно соотношения видов осложнений, согласно данным литературы, нейропатия лицевого нерва и плексопатия отмечаются чаще при наличии хирургического удаления ЛМ, что также нашло подтверждение в текущем исследовании [34]. Однако важно отметить, что агрессивный рост ЛМ отразился на инициальных симптомах пациентов: у 11 (9,6%) на инициальном этапе были отмечены неврологические нарушения, включая задержку развития. При этом исключить отставание мимических проб было затруднено у ряда пациентов вследствие возраста и наличия объемного/гигантского образования, деформирующего зону интереса.

Дискутабельным остается вопрос прогностической ценности классификации de Serres относительно предсказания исхода хирургического вмешательства [15, 35]. В текущем исследовании данный параметр был включен в прогностические модели предсказания повышения вероятности достижения полной ремиссии и продолжительности дожития в отсутствие рецидива или незначительного

сокращения объема мальформации ВШЛ. В качестве критики данной классификации выступает то, что она не учитывает наличие или отсутствие распространения ЛМ в область средостения [15]. Однако в текущем исследовании выход мальформации за пределы области шеи не являлся прогностическим фактором снижения радикальности проведенного лечения: данный параметр исключался из прогностических моделей согласно критерию шагового отбора исключения из модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. В качестве прогностически значимых критериев, влияющих на вероятность достижения полной ремиссии, выступали тип мальформации ($p < 0,001$), стадия по классификации de Serres ($p = 0,006$), функциональное состояние пациента согласно шкале CDS ($p = 0,015$), а также наличие хирургического удаления ($p < 0,001$), что находит свое подтверждение, согласно данным литературы [14, 15].

Таким образом, несмотря на то что предпочтительным остается мультимодальное персонифицированное лечение пациентов с ЛМ ВШЛ, в ходе данного исследования были выявлены прогностические признаки достижения полной ремиссии и увеличения сроков дожития пациентов в отсутствие рецидива или незначительного сокращения объема мальформации, а также представлен алгоритм определения оптимальной тактики лечения данной группы пациентов. Важно отметить, что предпочтительно проведение хирургического лечения в условиях специализированного учреждения, имеющего обширный опыт лечения ЛМ, в особенности при обширных поражениях, вовлекающих сосудистые и невральные структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует значимую роль хирургии как составной части мультимодального персонифицированного лечения пациентов с ЛМ ВШЛ. Пациенты с макрокистозными мальформациями, I–II стадией по классификации de Serres, возможностью хирургического удаления мальформации и 7–10 баллами (состояние средней тяжести) согласно шкале функционального состояния CDS обладают наиболее благоприятным прогнозом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Polev G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Iaremenco E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

Литература / References

- Chandra S.R., Nair A., Nair S. Terminology and Classifications of Vascular Lesions Based on Molecular Identification. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2024; 36 (1): 35–48. DOI: 10.1016/j.coms.2023.09.010
- Kunimoto K., Yamamoto Y., Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (4). DOI: 10.3390/ijms23042358
- Абрамов А.А., Аванесов В.М., Адамян А.А., Андреева Ю.Ю., Анурова О.А., Арутюнян Л.С. и др. Опухоли органов головы и шеи: технологии лечения и реабилитации пациентов: реконструкция тканей. М.; 2016. [Abramov A.A., Avanesov V.M., Adamyan A.A., Andreeva Yu.Yu., Anurova O.A., Arutyunyan L.S., et al. Head and neck tumors: treatment and rehabilitation technologies: tissue reconstruction. M.; 2016. (In Russ.)].
- Acevedo J.L., Shah R.K., Brietzke S.E. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Neck Surg* 2008; 138 (4): 418–24. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.11.018
- Harsha W.J., Perkins J.A., Lewis C.W., Manning S.C. Pediatric admissions and procedures for lymphatic malformations in the United States: 1997 and 2000. *Lymphat Res Biol* 2005; 3 (2): 58–65. DOI: 10.1089/lrb.2005.3.58
- Ryu J.Y., Chang Y.J., Lee J.S., Choi K. Y., Yang J.D., Lee S.-J., et al. A nationwide cohort study on incidence and mortality associated with extracranial vascular malformations. *Sci Rep* 2023; 13 (1): 13950. DOI: 10.1038/s41598-023-41278-z
- Andrews L., Shope C., Lee L.W., Hochman M. Vascular Anomalies: Nomenclature and Diagnosis. *Dermatol Clin* 2022; 40 (4): 339–43. DOI: 10.1016/j.det.2022.06.007
- Мураев А.А., Гусейнов Н.А., Цай П.А., Кибардин И.А., Буренчев Д.В., Иванов С.С. и др. Искусственные нейронные сети в лучевой диагностике, в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы). *Клиническая стоматология* 2020; 3 (95): 72–80. [Murayev A.A., Guseynov N.A., Tsay P.A., Kibardin I.A., Burenchev D.V., Ivanov S.S., et al. Artificial neural networks in diagnostic imaging, dentistry and maxillofacial surgery (literature review). *Clinical dentistry* 2020; 3 (95): 72–80. (In Russ.)].
- Ricci K.W., Iacobas I. How we approach the diagnosis and management of complex lymphatic anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 Suppl 3: e28985. DOI: 10.1002/pbc.28985
- Сагоян Г.Б., Качанов Д.Ю., Грачев Н.С., Митрофанова А.М., Моисеенко Р.А., Ворожцов И.Н. и др. Случай врожденной незрелой тератомы головы и шеи. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 73–80. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80 [Sagoyan G.B., Kachanov D.Yu., Grachev N.S., Mitrofanova A.M., Moiseenko R.A., Vorozhtcov I.N., et al. Congenital immature teratoma of head and neck: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017; 16 (3): 73–80. (In Russ.)].
- Shamshirsaz A.A., Stewart K.A., Erfani H., Nassr A.A., Sundgren N.C., Mehollin-Ray A.R., et al. Cervical lymphatic malformations: Prenatal characteristics and ex utero in utero treatment. *Prenat Diagn* 2019; 39 (4): 287–92. DOI: 10.1002/pd.5428
- Richardson C.M., Perkins J.N., Zenner K., Bull C., Lutsky E., Jensen D.M., et al. Primary targeted medical therapy for management of bilateral head and neck lymphatic malformations in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2023; 164: 111371. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111371
- Bouwman F.C.M., Verhoeven B.H., Klein W.M., Schultze Kool L.J., de Blaauw I. Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era—A Comprehensive Review. *Children (Basel)* 2024; 11 (5): 567. DOI: 10.3390/children11050567
- Huerta C.T., Beres A.L., Englum B.R., Gonzalez K., Levene T., Wakeman D., et al. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg* 2024; 59 (10): 161589. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019
- Embrechts J.L.A., Hiddinga S., Bot J.C., Hendrickx J.-J., van Eekelen R., Ket J. C.F., et al. Surgery versus sclerotherapy versus combined therapy in head and neck lymphatic malformations in the pediatric population: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024; 281 (9): 4529–39. DOI: 10.1007/s00405-024-08661-6
- De Maria L., De Sanctis P., Balakrishnan K., Tollefson M., Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8 (1): 154–64. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.09.007
- Kalwani N.M., Rockson S.G. Management of lymphatic vascular malformations: A systematic review of the literature. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2021; 9 (4): 1077–82. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.01.013
- Wiegand S., Dietz A., Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279 (8): 3801–10. DOI: 10.1007/s00405-022-07378-8
- Saibene A.M., Rosso C., Felisati G., Pignataro L., Schindler A., Ghilardi G., et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck

- lymphatic malformations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023; 280 (8): 3529–40. doi:10.1007/s00405-023-07991-1
20. Kamhieh Y., Mitra R., Burnett T., Jones H., Roblin G., Hall A. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2024; 134 (5): 2038–47. DOI: 10.1002/lary.31091
21. Bonilla-Velez J., Whitlock K.B., Ganti S., Theeuwes H.A., Manning S.C., Bly R.A., et al. Active Observation as an Alternative to Invasive Treatments for Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations. *Laryngoscope* 2021; 131 (6): 1392–7. DOI: 10.1002/lary.29180
22. Colletti G., Chiarini L. Lymphatic malformations do not regress spontaneously. *J Pediatr Surg* 2022; 57 (8): 1711. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.014
23. Thorburn C., Price D. Expectant management of pediatric lymphatic malformations: A 30-year chart review. *J Pediatr Surg* 2022; 57 (5): 883–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.053
24. Smith R.J.H. Lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol* 2004; 2 (1): 25–31. DOI: 10.1089/1539685041690436
25. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.П., Карачунский А.И., Грачев Н.С., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор.Ру* 2015; 10 (111): 6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.P., Karachunskiy A.I., Grachev N.S., Novichkova G.A. The principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. *Doctor.Ru* 2015; 10 (111): 6–13. (In Russ.)].
26. de Serres L.M., Sie K.C., Richardson M.A. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (5): 577–82. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890050065012
27. Полев Г.А., Грачев Н.С., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю. Факторы риска ухудшения функционального состояния пациентов с лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации. *Медицинский совет* 2024; 11: 202–9. DOI: 10.21518/ms2024-247 [Polev G.A., Grachev N.S., Oganessian R.S., Yaremenko E.Yu. Risk factors for functional state deterioration in patients with lymphatic malformation occurring in the neck region. *Medical Council* 2024; (11): 202–9. (In Russ.)].
28. Wittekindt C., Michel O., Streppel M., Roth B., Quante G., Beutner D., Guntinas-Lichius O. Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70 (7): 1205–12. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.12.013
29. Li J., Zhong W., Geng X., Liu X., Zhang X., Wang Y., Li H. Ultrasonographic diagnosis, classification, and treatment of cervical lymphatic malformation in paediatric patients: a retrospective study. *BMC Pediatr* 2020; 20 (1): 441. DOI: 10.1186/s12887-020-02337-w
30. Sun J., Wang C., Li J., Song D., Guo L. The efficacy of bleomycin sclerotherapy in the treatment of lymphatic malformations: a review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2023; 89 (4): 101285. DOI: 10.1016/j.bjorl.2023.101285
31. Wang Y., Tang W., Li X. Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 128: 109724. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109724
32. Cahill A.M., Nijs E., Ballah D., Thompson L., Rintoul N., Hedrick H., et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46 (11): 2083–95. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.07.004
33. Greinwald J.J., Cohen A.P., Hemanackah S., Azizkhan R.G. Massive lymphatic malformations of the head, neck, and chest. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37 (2): 169–73.
34. Bonilla-Velez J., Moore B.P., Cleves M.A., Buckmiller L., Richter G.T. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 134: 110013. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110013
35. Zhou Q., Zheng J.W., Mai H.M., Luo Q.F., Fan X.D., Su L.X., et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol* 2011; 47 (12): 1105–9. DOI: 10.1016/j.oraloncol.2011.08.001

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 20.02.2025



EDN: LAVYEO

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

Иммунная тромбоцитопения как первый симптом первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией: клинический пример и обзор литературы

А.С. Батаев, Д.В. Богданова, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, Е.А. Деордиева, Е.В. Сунцова, А.В. Пшонкин, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

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

Первичные иммунодефицитные состояния – это большая группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся нарушением того или иного механизма иммунного ответа. К одной из групп первичных иммунодефицитов относят состояния с иммунной дисрегуляцией, характерной чертой которых является высокая частота аутоиммунных проявлений, в том числе развитие иммунных цитопений. Ярким примером заболеваний, относящихся к данной группе, является гаплонедостаточность CTLA4 с аутоиммунной инфильтрацией. В данной работе представлено описание собственного клинического наблюдения пациента с гаплонедостаточностью CTLA4, дебютировавшего с развития иммунной тромбоцитопении, а также рассмотрены современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии данного синдрома. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, иммунная дисрегуляция, CTLA4, иммунная тромбоцитопения

Батаев А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 156–66.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

Immune thrombocytopenia as the first symptom of primary immunodeficiency with immune dysregulation: a clinical case report and literature review

A.S. Bataev, D.V. Bogdanova, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, E.A. Deordieva, E.V. Suntsova, A.V. Pshonkin, Yu.A. Rodina, A.Yu. Shcherbina

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

Primary immunodeficiencies constitute a large group of genetically determined disorders characterized by the impairment of mechanisms involved in the immune response. Syndromes of immune dysregulation are a group of primary immunodeficiencies that are characterized by frequent autoimmune manifestations, including immune cytopenia. CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration is a remarkable example of immune dysregulation disorders. Here, we describe a case of CTLA4 haploinsufficiency that manifested with immune thrombocytopenia. We also review the current knowledge of etiopathogenesis, clinical manifestations and treatment of CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: primary immunodeficiency, immune dysregulation, CTLA4, immune thrombocytopenia

Bataev A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 156–66.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2025
Accepted 20.02.2025

Correspondence:

Ali S. Bataev,
a hematologist of the Day Care Facility
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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: ali.bataev@dgoi.ru

Гаплонедостаточность цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4, CD152) с аутоиммунной инфильтрацией (CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration, CHAI) – аутосомно-доминантное заболевание, возникающее вследствие моноаллельных дефектов гена *CTLA4* [1–3]. С момента его первого описания в 2014 г. появилось немало научных работ, описывающих молекулярно-генетические и клинические особенности заболевания, а также возможные терапевтические подходы.

Патогенные варианты в гене *CTLA4* приводят к нарушению иммунной толерантности, чрезмерной активации Т-лимфоцитов, в том числе с аутореактивной направленностью, с последующим вовлечением В-клеточного звена и нарушением продукции антител. Все это реализуется в характерную для данной патологии фенотипическую картину: повышенная склонность к аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [3, 4]. При этом подверженность инфекционным заболеваниям встречается не всегда и часто неочевидна в дебюте заболевания. Еще одной

особенностью CHAI является тот факт, что клинические проявления развиваются не у всех носителей патогенной мутации: по данным мировой литературы, пенетрантность дефекта составляет 67–71% [5].

Этиопатогенез

CTLA-4 и молекула CD28 представляют собой гомологичные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах, которые опосредуют противоположные функции при активации Т-клеток. Оба рецептора имеют общую пару лигандов (CD80 и CD86), экспрессируемых на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) [6].

После связывания Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с главным комплексом гистосовместимости (main histocompatibility complex, MHC) на поверхности АПК для адекватной активации Т-лимфоцитов требуются дополнительные костимулирующие сигналы. В этом процессе костимулирующей молекулой выступает CD28, которая всегда экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов [7].

Потребность Т-лимфоцитов в костимуляции при активации Т-клеток была обнаружена в работе R.H. Schwartz. В его исследовании Т-лимфоциты после взаимодействия своим рецептором с MHC на АПК в отсутствие «второго сигнала» (костимуляции) переходили в состояние невосприимчивости, называемое анергией Т-лимфоцитов [8]. Впоследствии было показано, что такой костимуляционный сигнал, как правило, опосредуется взаимодействием рецепторов CD28 и CD80 на АПК.

На сегодняшний день много работ показывают, что сигналы, опосредуемые CD28-рецептором, управляют критическими эффекторными функциями Т-клеток: увеличивают интенсивность ответа и усиливают дифференцировку Т-лимфоцитов, способствуют усилению выработки цитокинов, влияют на миграцию Т-клеток и ответ Т-лимфоцитов памяти на инфекции [7, 9, 10].

Однако очевидно, что эффекторные функции лимфоцитов, опосредованные костимуляцией CD28, могут быть направлены и против собственных антигенов организма, так как селекция тимуса не способна удалить все аутореактивные Т-лимфоциты, что приводит к сохранению значительного количества потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов [9]. Таким образом, необходимы дополнительные уровни контроля иммунного ответа на аутоантигены, и именно здесь рецептор CTLA4 имеет решающее значение.

CTLA4 представляет собой трансмембранный ингибирующий Т-клеточный рецептор, экспрессирующийся на Т-клетках при их активации и постоянно на регуляторных Т-клетках (T_{reg}). При связывании с CD80/CD86 на АПК CTLA4 удаляет данные рецепторы

с мембраны АПК. Это приводит к появлению АПК, которые не способны к активации Т-лимфоцитов (рисунки 1) [6, 11].

Иными словами, CTLA4 является ключевым супрессирующим регулятором активации Т-лимфоцитов. Его основная функция – обеспечение физиологической иммуносупрессии, тем самым поддерживая аутоотолерантность Т-лимфоцитов к собственным антигенам организма.

Известно, что полное отсутствие CTLA4 у мышей вызывает мультисистемные аутоиммунные заболевания, приводящие к летальному исходу вскоре после рождения, демонстрируя таким образом ключевую роль CTLA4 в формировании иммунологической толерантности [12].

Клиническая картина

CHAI характеризуется крайне вариабельными клиническими проявлениями (таблица 1). Однако на первый план все же выходят аутоиммунные и инфекционные осложнения, причем тяжесть их может варьировать даже среди лиц, имеющих одинаковую мутацию. Связано это с вариабельной пенетрантностью дефекта. В систематическом обзоре, проведенном M. Jamee и соавт., 138 (62,7%) из 220 больных имелиотягощенный семейный анамнез по иммунодефицитным и аутоиммунным проявлениям заболевания. Медиана дебюта заболевания составила 6,5 лет [13]. Чаще всего первыми симптомами заболевания являются различные аутоиммунные проявления. Аутоиммунные цитопении, включая иммунную тромбоцитопению (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА) и аутоиммунную нейтропению, были наиболее частыми симптомами пациентов с CHAI. В работе C. Schwab и соавт. у 55 (62%) из 89 больных наблюдалась иммунная цитопения. Среди них у 41 пациента отмечалось течение ИТП, у 37 – АИГА, у 17 – аутоиммунная нейтропения. В 32 случаях иммунная цитопения затрагивала более одного ростка кроветворения [5]. К другим аутоиммунным проявлениям, нередко встречающимся у пациентов с гаплонедостаточностью CTLA4, относятся эндокринопатии (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа и др.). В целом спектр аутоиммунных заболеваний, встречающихся при дефиците CTLA4, огромен. В литературе есть данные о развитии ревматоидного артрита, миастении гравис, системной красной волчанки, рассеянного склероза у пациентов с CHAI [5, 13–15].

Частым клиническим проявлением заболевания является поражение респираторного тракта как инфекционного, так и иммунного генеза. Инфекционное поражение дыхательной системы проявляется рецидивирующими пневмониями, бронхитами, синуситами. Иммунное поражение легких представлено

Рисунок 1

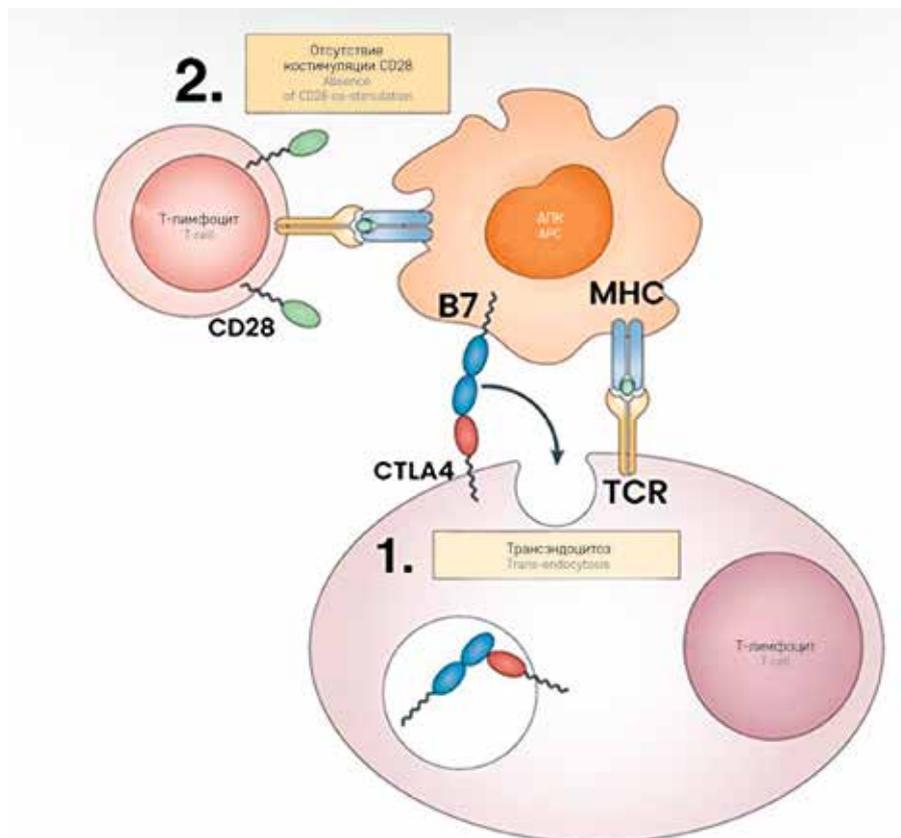
Схема супрессивного действия молекулы CTLA4 (адаптировано из [11])

1 – CTLA4 на Т-лимфоците после связывания с B7 (CD80/86) на АПК способствует трансэндоцитозу данных рецепторов;
2 – АПК со сниженной экспрессией B7 не в состоянии активировать Т-клетки вследствие неспособности их к CD28-опосредованной коактивации

Figure 1

A scheme of the suppressive activity of CTLA4 (adapted from [11])

1 – CTLA4 on a T cell after binding to B7 (CD80/86) on antigen-presenting cells (APCs) mediates trans-endocytosis of these receptors;
2 – APC with a reduced expression of B7 cannot activate T cells due to their inability to induce CD28-mediated co-stimulation



интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких (ИЛБЛ). По данным мировой литературы, частота возникновения ИЛБЛ у пациентов с СНАИ составляет 23% [13].

Незлокачественная лимфопролиферация у пациентов с дефектом *CTLA4* проявляется в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, лимфоцитарной инфильтрации легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головного мозга и других органов и тканей [5, 13].

Среди поражений ЖКТ основным проявлением является диарея разной степени тяжести. Инфекционные возбудители, как правило, не идентифицируются. Гистологически в большинстве случаев выявляется Т-лимфоцитарная инфильтрация в подслизистом слое кишечника. Описаны случаи развития болезни Крона, острого и хронического панкреатита, глютеновой энтеропатии на фоне недостаточности *CTLA4* [5, 16, 17].

Хотя причина более высокой частоты развития злокачественных новообразований у пациентов с СНАИ до конца неясна, предполагается, что хроническая

иммунная активация может способствовать возникновению онкологических заболеваний. Триггером к иммунной активации могут быть инфекционные агенты, такие как цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека, *Helicobacter pylori* или др., которые инициируют длительно текущее хроническое воспаление в условиях иммунной дисрегуляции и возможное развитие злокачественных новообразований на фоне этого [13]. Так, в работе D. Egg и соавт. у 17 из 131 пациента с СНАИ развилось онкологическое заболевание: у 10 – лимфома, у 5 – рак желудка, у 1 – меланома и у 1 – множественная миелома. Причем 7 из 10 лимфом и 3 из 5 случаев рака желудка были ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр [4].

Диагностика

Диагностика данного синдрома затруднена в связи с крайне варибельным клиническим фенотипом. Пациенты поначалу могут обращаться в гематологическое отделение по поводу аутоиммунной цитопении, в гастроэнтерологическое отделение по

поводу воспалительного заболевания кишечника, в ревматологическое отделение по поводу артрита или васкулита или в неврологическое отделение с нейропсихиатрическими симптомами.

Отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным и инфекционным осложнениям может помочь заподозрить у пациента течение иммунодефицита/иммунной дисрегуляции. Результаты дополнительных методов исследования, таких как иммунофенотипирование (ИФТ) лимфоцитов, исследование иммуноглобулинов крови, также характеризуются вариабельностью. Изменения, наблюдаемые при исследовании иммунологического фенотипа лиц с гаплонедостаточностью CTLA4, неспецифичны, схожие проявления могут иметь место и при других иммунодефицитах.

При ИФТ лимфоцитов у пациентов с CHAI могут наблюдаться следующие изменения:

- сниженные или нормальные значения общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺);
- снижение NK-клеток (CD16⁺CD56⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), наивных Т-лимфоцитов (CD45RA⁺);
- повышение транзиторных активированных В-лимфоцитов (CD21^{low}), наивных В-лимфоцитов (IgD⁺IgM⁺CD27⁻);
- повышенные или нормальные значения регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺FoxP3⁺) [5, 13, 14, 18].

При исследовании иммуноглобулинов снижение как минимум одного из их классов описано более чем в 80% случаев (таблица 2) [13].

В качестве диагностики дефицита CTLA4 или валидации новых генетических вариантов неясного значения возможно использование функциональных тестов, а именно анализ трансэндоцитоза и/или поверхностного окрашивания на экспрессию CTLA4 на T_{reg}-лимфоцитах. Стоит отметить, что анализ трансэндоцитоза обладает большей чувствительностью в сравнении с поверхностным окрашиванием на экспрессию CTLA4. Связано это с тем, что при миссенс-вариантах в лиганд-связывающем домене CTLA4 возможна экспрессия полноразмерного белка, но мутантный белок может быть функционально неактивным. Однако использование данных методов требует наличия высокотехнологичного оборудования, обученного персонала, поэтому их применение ограничено специализированными научными центрами [19].

Основным методом диагностики CHAI является генетическое исследование [18]. При подозрении на CHAI, особенно при снижении экспрессии CTLA4 по данным ИФТ, возможно проведение секвенирования по Сэнгеру гена *CTLA4*. Однако, учитывая генетическое разнообразие синдромов иммунной дисрегуляции и отсутствие патогномичных

Таблица 1

Спектр клинических проявлений CHAI в когорте пациентов М. Jamee и соавт. (адаптировано из [13])

Table 1

Clinical manifestations of CHAI in a cohort of patients studied by M. Jamee et al (adapted from [13])

Осложнение Complication	Частота проявлений, % Frequency, %
Пневмония Pneumonia	26,2
Интерстициальное заболевание легких Interstitial lung disease	23
Бронхоэктатическая болезнь Bronchiectasis	11
Синуситы Sinusitis	9
Аутоиммунные цитопении Autoimmune cytopenias	43
Незлокачественная лимфопролиферация Non-malignant lymphoproliferative disorders	43
Поражения кожи Skin disorders	38
Энтеропатии Enteropathies	29
Эндокринопатии Endocrine disorders	24
Поражения нервной системы Nervous system involvement	24
Злокачественные новообразования Malignancy	17

Таблица 2

Доля пациентов, имеющих сниженное количество того или иного класса иммуноглобулинов в когорте больных М. Jamee и соавт ($n = 143$)

Table 2

The percentage of patients with reduced immunoglobulin levels in the cohort studied by M. Jamee et al ($n = 143$)

Класс иммуноглобулинов Immunoglobulin class	Доля пациентов, % Percentage of patients, %
IgG	47
IgM	55
IgA	49
IgE	6

признаков отдельных заболеваний, клинически и экономически эффективнее использование опций секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) – кастомные NGS-панели или полноэкзомное секвенирование с последующим определением найденного варианта по Сэнгеру не только у самого пациента, но и у членов его семьи. В целях семейного консультирования необходимо еще раз заметить, что члены семьи, несущие идентичные патогенные варианты, могут демонстрировать совершенно разные клинические особенности. Неполная пенетрантность также подразумевает, что факторы, выходящие за рамки генетического кода, будь то эпигенетические, микробиологические или экологические триггеры, влияют на клинический фенотип недостаточности CTLA4. Поэтому зачастую невозможно предсказать риск возникновения симптомов и возраст их потенциальных проявлений у носителей патогенной мутации [20].

Подходы к терапии

Основными проблемами у пациентов с СНАI, как уже было отмечено ранее, являются аутоиммунные осложнения и рецидивирующие инфекции. Учитывая наличие гипогаммаглобулинемии у большинства пациентов, основой профилактики инфекций является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов человека, при необходимости в дополнение к профилактическому назначению противомикробной терапии [18].

Ввиду variability аутоиммунных проявлений заболевания в лечении применяется широкий спектр иммуносупрессивной терапии.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в ряде случаев позволяет достичь как минимум краткосрочной ремиссии аутоиммунных заболеваний, однако ввиду большого спектра побочных действий на фоне их длительного применения необходимо рассматривать другие подходы к лечению [13, 20].

При наличии осложнений, связанных с В-клеточной инфильтрацией или антителоопосредованным аутоиммунным поражением, резонным является проведение CD20-деплетизирующей терапии ритуксимабом. Описаны единичные случаи успешного лечения ритуксимабом пациентов с иммунными цитопениями, а также с ИЛБЛ [20, 21].

Применение ведолизумаба, адалимумаба и инфликсимаба может быть эффективно в качестве терапии тяжелой энтеропатии и иммунного колита [22–24].

Описаны отдельные клинические случаи и небольшие когорты больных, ответивших на терапию аутоиммунных осложнений одним из следующих иммуносупрессивных препаратов: микофенолата мофетил, сиролimus, циклоспорин, азатиоприн, циклофосфамид [5, 13, 20].

Многообещающим методом терапии любых аутоиммунных проявлений СНАI, независимо от их органной локализации, является применение абатацепта. Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA4, сцепленного с модифицированным Fc (области CH2 и CH3) фрагментом человеческого IgG1. Абатацепт специфически связывается с CD80/CD86, ингибируя этот костимуляторный путь, что блокирует активацию Т-клеток (рисунки 2). Иными словами, абатацепт выполняет функцию CTLA4. Изначально этот препарат был одобрен для лечения ревматоидного артрита [25]. Используя абатацепт, M.G. Danieli и соавт. достигли ремиссии у пациента с тяжелой энтеропатией, возникшей на фоне дефицита CTLA4. Они описали эффективность и безопасность данного метода лечения [24]. Группа ученых из Канады описала пациента с СНАI с течением рефрак-

терной к ГКС и высокодозному внутривенному иммуноглобулину (ВВИГ) ИТП, ответившего на терапию абатацептом [21]. В наблюдении D. Egg и соавт. 19 пациентов полностью ответили на терапию абатацептом (по поводу воспалительных заболеваний ЖКТ – 7/9, ИЛБЛ – 5/10, поражений центральной нервной системы – 4/6, и по одному пациенту с АИГА, ИТП и парциальной красноклеточной аплазией) [20]. В когорте пациентов Д.В. Богдановой и соавт. 9/11 имели полный или частичный ответ на терапию абатацептом, причем наиболее быстрого клинического эффекта и полной ремиссии удалось достичь при использовании высоких доз препарата (20 мг/кг 1 раз/2 нед) [26]. Таким образом, в настоящее время применение абатацепта в качестве монотерапии или в комбинации с другими таргетными препаратами является «золотым стандартом» лечения пациентов с СНАI.

Наконец, куративной опцией для пациентов с СНАI, как и другими формами первичных иммунодефицитов, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В работе С. Schwab и соавт. сообщалось о 12 пациентах в возрасте от 10 до 50 лет с СНАI, которым проводилась ТГСК. Показаниями для трансплантации были рефрактерная цитопения, энтеропатия и лимфома. На момент публикации 9/12 (75%) пациентов живы, у 3 из них с момента трансплантации прошло более 5 лет [5]. M.A. Slatter и соавт. описали 8 пациентов с гаплонедостаточностью CTLA4, перенесших ТГСК. Все реципиенты получили трансплантаты от 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров после режима кондиционирования сниженной интенсивности. Общая выживаемость составила 75% при медиане наблюдения 2,25 года (от 3,5 мес до 10,2 года) [27].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, насколько эффективна и безопасна ТГСК при СНАI в сравнении с длительной иммуносупрессией. Однако, по имеющимся данным, можно предположить, что ТГСК является возможной терапевтической опцией и должна рассматриваться при неконтролируемом течении заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ш., мужского пола, рожден от неотягощенных беременностей и родов, раннее развитие и инфекционный анамнез без особенностей. Семейный анамнез по гематологическим и иммунологическим заболеваниям неотягощен, родители и старшая сестра здоровы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

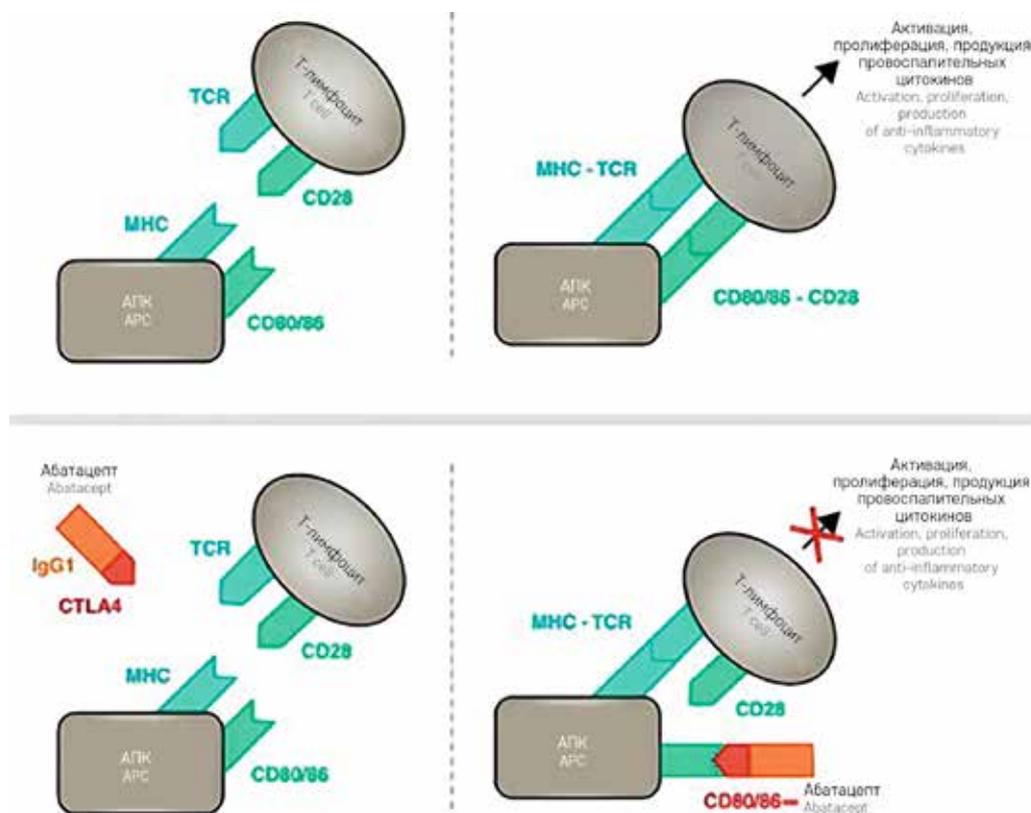
Рисунок 2

Механизм действия абатацепта

Связываясь с CD80/CD86 на поверхности АПК, абатацепт препятствует взаимодействию данных лигандов с CD28 на Т-лимфоцитах и тем самым блокирует активацию Т-клеток (адаптировано из [28])

Figure 2

Abatacept mechanism of action
By binding to CD80/CD86 on the surface of APC, abatacept hinders the interaction of these ligands with CD28 on T cells, thus blocking T cell activation (adapted from [28])



Дебют заболевания отмечен в возрасте 4,5 лет, когда после перенесенной вирусной инфекции (энтеровирус Коксаки) в общем анализе крови обнаружена тромбоцитопения до $25 \times 10^9/\text{л}$. Пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. При осмотре: кожно-геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на нижних конечностях и туловище, гепатоспленомегалия. В гемограмме отмечалась тромбоцитопения до $20 \times 10^9/\text{л}$. Была проведена терапия высокодозным ВВИГ 1 г/кг с эффектом в виде подъема уровня тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$. Спустя 2 мес отмечено повторное снижение уровня тромбоцитов с частичным ответом на терапию ВВИГ. Пациент консультирован аллергологом-иммунологом в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая наличие у пациента лимфопролиферативного синдрома, течение рефрактерной к первой линии терапии ИТП, у ребенка был заподозрен первичный иммунодефицит, в связи с чем проведено генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование). По результатам генетического обследования в гене *CTLA4* выявлена делеция одного нуклеотида с.529 delT, приводящая к сдвигу рамки считывания и стоп-кодону p.Tyr177IlefsTer10,

ранее не описанная, расцененная как патогенная. Для проведения дальнейшей терапии ребенок госпитализирован в отделение иммунологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При госпитализации обращало на себя внимание наличие множественных экхимозов по всему телу, увеличение шейных лимфоузлов до +5 см, подчелюстной группы до +3 см, при пальпации безболезненные, не спаянные.

В гемограмме отмечались глубокая тромбоцитопения до $3 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропения до $0,18 \times 10^9/\text{л}$, при ИФТ лимфоцитов периферической крови отмечалось умеренное снижение CD19+ В-лимфоцитов до $400 \times 10^6/\text{мл}$, Т-хелперов CD4+ до $300 \times 10^6/\text{мл}$, Т-цитотоксических лимфоцитов CD8+ до $210 \times 10^6/\text{мл}$ (таблица 3). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) – изменения интерстиция легких (рисунок 3). В целях предотвращения жизнеугрожающих кровотечений пациенту проведена пульс-терапия ГКС в дозе 5 мг/кг по преднизолону 4 дня с последующей полной отменой, на которую был отмечен ответ в виде повышения числа тромбоцитов до $146 \times 10^9/\text{л}$. Параллельно пациенту была инициирована терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м²/нед и абатацептом в дозе

Рисунок 3

МСКТ ОГК пациента с СНАИ

А – признаки ИЛБЛ до начала иммуносупрессивной терапии; Б – нивелирование очагов ИЛБЛ через 18 мес специфической терапии

Figure 3

Multislice computed tomography of the chest of the patient with CHAI

А – signs of lymphocytic interstitial lung disease (LILD) before immunosuppressive therapy; Б – the disappearance of LILD foci 18 months after specific therapy

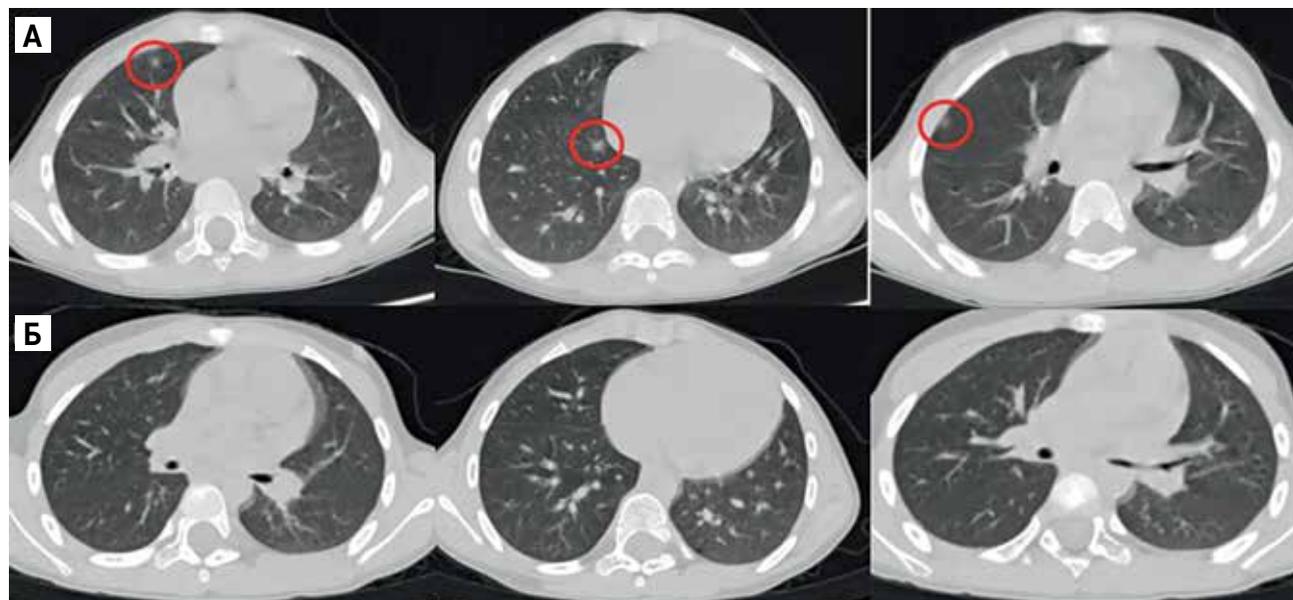


Таблица 3

Гемограмма пациента с СНАИ в дебюте заболевания

Table 3

Blood test results of the patient with CHAI at disease onset

Показатель Parameter	Значение Value
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Red blood cells, $\times 10^{12}/L$	4,7
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	125
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	3
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ White blood cells, $\times 10^9/L$	2,1
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	0,18

25 мг/кг 1 раз/2 нед. Спустя неделю после пульс-терапии ГКС и однократных введений абатацепта и ритуксимаба в контрольной гемограмме наблюдалось снижение показателя тромбоцитов до $52 \times 10^9/л$. Инициирована стимуляция тромбоцитопоза ромиплостимом в дозе 9 мкг/кг 1 раз/нед, возобновлена терапия преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут. Положительной динамики по ИТП в течение 2 нед достигнуто не было, в связи с чем к терапии был добавлен микрофенолата мофетил в дозе 40 мг/кг/сут.

В течение месяца на фоне проведенной терапии абатацептом, ритуксимабом (4 введения), ГКС 0,5 г/кг/сут и микрофенолата мофетилом, стимуляции тромбоцитарного роста ромиплостимом наблюдались стабилизация уровня нейтрофилов выше $1 \times 10^9/л$, повышение уровня тромбоцитов (максимально до $603 \times 10^9/л$), после чего отмечено резкое

Таблица 4

Иммунологические показатели пациента с СНАИ в дебюте заболевания

Table 4

Immunological profile of the patient with CHAI at disease onset

Показатель Parameter	Значение Value	Референсный диапазон Reference range
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), $\times 10^6/мл$ T cells (CD3 ⁺), $\times 10^6/mL$	0,62	1,61–4,23
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), $\times 10^6/мл$ Helper T cells (CD3 ⁺ CD4 ⁺), $\times 10^6/mL$	0,3	0,9–2,86
Наивные Т-лимфоциты (CD45RA ⁺ CD197 ⁺) от CD4 ⁺ CD4 ⁺ naive T cells (CD45RA ⁺ CD197 ⁺)	37%	65–78%
	$113 \times 10^6/мл$ $113 \times 10^6/mL$	$901–2039 \times 10^6/мл$ $901–2039 \times 10^6/mL$
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), $10^6/мл$ T cytotoxic cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺), $10^6/mL$	0,23	0,63–1,91
Наивные Т-лимфоциты (CD45RA ⁺ CD197 ⁺) от CD8 ⁺ CD8 ⁺ naive T cells (CD45RA ⁺ CD197 ⁺)	61%	37–81%
	$138 \times 10^6/мл$ $138 \times 10^6/mL$	$402–1059 \times 10^6/мл$ $402–1059 \times 10^6/mL$
В-лимфоциты (CD19 ⁺), $10^6/мл$ B cells (CD19 ⁺), $10^6/mL$	0,38	0,7–1,3
Переключенные В-лимфоциты памяти (IgD ⁺ IgM ⁻ CD27 ⁺) Switched memory B cells (IgD ⁺ IgM ⁻ CD27 ⁺)	1,73%	4,9–12,3%
	$0,007 \times 10^6/мл$ $0,007 \times 10^6/mL$	$0,029–0,125 \times 10^6/мл$ $0,029–0,125 \times 10^6/mL$
IgG, г/л IgG, g/L	7,9*	6,8–15,4
IgM, г/л IgM, g/L	0,225	0,8–1,6
IgA, г/л IgA, g/L	0,352	0,3–2,5

Примечание. * – на фоне заместительной терапии иммуноглобулином.
Note. * – during immunoglobulin replacement therapy.

снижение тромбоцитов до $10 \times 10^9/\text{л}$. Проведена повторная пульс-терапия преднизолоном в течение 3 дней с переходом на прежнюю дозу ГКС (преднизолон 0,5 мг/кг/сут), однако ответ на пульс-терапию ГКС не получен. Далее было принято решение о модификации терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостим заменен на элтромбопаг (2,7 мг/кг/сут) – на этом фоне достигнута стабилизация числа тромбоцитов – $250 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 4). Проводимая терапия позволила провести снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены. Со стороны ИЛБЛ по контрольной МСКТ ОГК наблюдалась положительная динамика в виде нивелирования очагов в обоих легких, уменьшения размеров внутригрудных и аксиллярных лимфатических узлов.

В целях поддержания клинико-лабораторной ремиссии ребенок в течение года продолжал получать рекомендованную терапию микофенолата мофетилем, абатацептом, элтромбопагом и в связи с высоким риском инфекционных заболеваний на фоне нарушения специфического антителообразования – заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов (для внутривенного, а позже – подкожного введения) в дозе 0,5 г/кг/мес. В связи со стабильными показателями гемограммы полностью отменена

терапия микофенолата мофетилем, элтромбопагом. Пациент продолжает получать рекомендованное лечение абатацептом по месту жительства.

На момент написания статьи у пациента сохраняется ремиссия со стороны ИЛБЛ, лимфопролиферативного синдрома, тромбоцитопении и нейтропении.

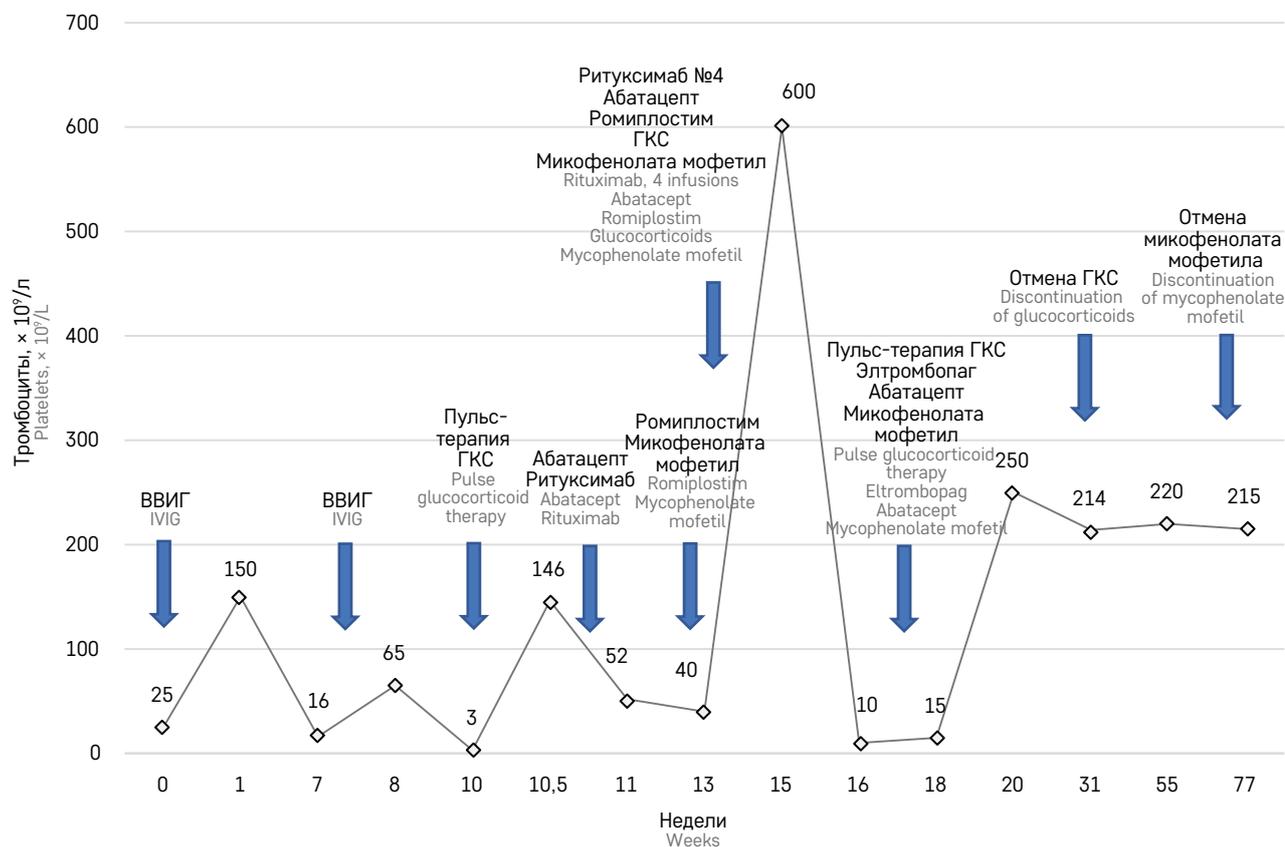
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном клиническом примере пациента с генетически подтвержденным СНА1 заболевание дебютировало с развития классической клинической картины ИТП: кожно-геморрагический синдром и тромбоцитопения в общем анализе крови после перенесенной вирусной инфекции. Однако клиницисты обратили внимание на наличие нетипичных для ИТП признаков, а именно – увеличение периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалию, что позволило заподозрить наличие первичного иммунодефицита и направить ребенка на проведение генетического исследования.

Как видно из истории болезни, у мальчика наблюдалось течение рефрактерной ИТП. В целях достижения ответа проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия, смена агониста тромбопоэтиновых рецепторов. Верификация иммуно-

Рисунок 4
Динамика количества тромбоцитов у пациента с момента дебюта заболевания

Figure 4
Changes in platelet counts in the patient, from disease onset
IVIg – intravenous immunoglobulins; GCs – glucocorticoids



логического диагноза открыла дополнительные терапевтические опции – назначение таргетной терапии абатацептом, которая со временем позволила дезэскалировать другие иммуносупрессивные препараты, в первую очередь стероиды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай является очередным примером того, что у пациентов с течением рефрактерной ИТП следует искать возможные дефекты иммунной системы. Постановка диагноза первичного иммунодефицита будет определять другую тактику терапии, в том числе и возможное проведение ТГСК.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.А. Мухина, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Группа синдромов иммунной дисрегуляции появилась в классификации первичных иммунодефицитов относительно недавно [29], и это событие обозначило новую эру изучения врожденных дефектов иммунитета. Понимание того, что дефекты иммунной системы могут проявляться в виде аутоиммунных состояний и необязательно сопровождаться инфекционным фенотипом или значимыми изменениями в «стандартном» иммунном статусе, привело к диагностике целого ряда новых первичных иммунодефицитов с аутоиммунными проявлениями. Кроме того, врожденные дефекты иммунитета концептуально превратились в состояния, лежащие в основе самой сложной соматической патологии у детей и взрослых, что, в свою очередь, привело к пониманию необходимости ранней диагностики этих дефектов для формирования персонализированных, таргетных подходов к терапии тех или иных состояний [30].

Ранее нами были описаны 2 пациента с синдромами дисрегуляции, которые дебютировали с инфекционных проявлений, однако в дальнейшем их основной проблемой стало иммунное поражение легких [31].

Клинический пример данной публикации описывает пациента с неотягощенным инфекционным анамнезом, дебютировавшего, казалось бы, с нередкого состояния детского возраста – ИТП. Однако резистентность ИТП к первой линии терапии в сово-

купности с наличием лимфопрлиферации позволила заподозрить и подтвердить диагноз врожденного дефекта иммунитета в очень короткие сроки. В постановке правильного диагноза немалую роль сыграли настороженность врачей, наблюдавших пациента, и доступность генетических методов обследования.

В свою очередь, подтверждение диагноза синдрома иммунной дисрегуляции должно вести за собой немедленное комплексное обследование пациента с определением возможного поражения систем и органов даже в отсутствие ярких симптомов. Так, в случае описанного пациента помимо ИТП было выявлено иммунное поражение легких.

Данный случай является также примером тех сложностей, с которыми сталкиваются иммунологи при ведении пациентов с первичными иммунодефицитами и развившимися жизнеугрожающими проявлениями, даже при наличии у них верифицированного диагноза. Таргетные препараты, в данном случае абатацепт, нередко требуют времени для начала терапевтического эффекта. Таким образом, по-прежнему актуальной остается ранняя диагностика пациентов с врожденными дефектами иммунитета. Частично эта цель достигнута внедрением в России скрининга на наиболее тяжелые формы Т- и В-клеточных первичных иммунодефицитов [32]. Однако необходимо помнить, что многие формы первичных иммунодефицитов не могут быть выявлены в ходе скрининга, и поэтому по-прежнему остается актуальной настороженность врачей различных специальностей в отношении первичных иммунодефицитов и быстрое дообследование подозрительных пациентов, включающее современные методы генетической диагностики [33].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Bataev A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8166-1158>
Bogdanova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2897-5208>
Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература / References

- 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. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
- Delmonte O.M., Castagnoli R., Calzoni E., Notarangelo L.D. Inborn Errors of Immunity with Immune Dysregulation: From Bench to Bedside. *Front Pediatr* 2019; 7: 353. DOI: 10.3389/fped.2019.00353
- Kuehn H.S., Ouyang W., Lo B., Deenick E.K., Niemela J.E., Avery D.T., et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*. *Science* 2014; 345: 1623–7. DOI: 10.1126/science.1255904
- Egg D., Schwab C., Gabrysch A., Arkwright P.D., Cheesman E., Giulino-Roth L., et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected *CTLA4* Mutation Carriers. *Front Immunol* 2018; 9: 2012. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02012
- Schwab C., Gabrysch A., Olbrich P., Patino V., Warnatz K., Wolff D., et al. Phenotype, Penetrance, and Treatment of 133 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4-Insufficient Subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (6): 1932–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.055
- Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58–67.
- Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., Weiss A., Bluestone J.A. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity* 2016; 44 (5): 973–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
- Schwartz R.H. T cell anergy. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21: 305–34.
- Malhotra D., Linehan J.L., Dileepan T., Lee Y.J., Purtha W.E., Lu J.V., et al. Tolerance is established in polyclonal CD4(1) T cells by distinct mechanisms, according to self-peptide expression patterns. *Nat Immunol* 2016; 17: 187–95.
- Hogquist K.A., Jameson S.C. The self-obsession of T cells: how TCR signaling thresholds affect fate 'decisions' and effector function. *Nat Immunol* 2014; 15: 815–23.
- Walker L.S.K., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 852–63.
- Waterhouse P., Penninger J.M., Timms E., Wakeham A., Shahinian A., Lee K.P., et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science* 1995; 270 (5238): 985–8. DOI: 10.1126/science.270.5238.985
- Jamee M., Hosseinzadeh S., Sharifinejad N., Zaki-Dizaji M., Matloubi M., Hasani M., et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2021; 205 (1): 28–43. DOI: 10.1111/cei.13600
- Verma N., Burns S.O., Walker L.S.K., Sansom D.M. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. *Clin Exp Immunol* 2017; 190 (1): 1–7. DOI: 10.1111/cei.12997
- Hossen M.M., Ma Y., Yin Z., Xia Y., Du J., Huang J.Y., et al. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Front Immunol* 2023; 14: 1198365. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1198365
- Collen L.V., Salgado C.A., Bao B., Janssen E., Weir D., Goldsmith J., et al. Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 Haploinsufficiency Presenting As Refractory Celiac-Like Disease: Case Report. *Front Immunol* 2022; 13: 894648. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894648
- Tran N.N., Setty M., Cham E., Chan Y., Ali S. CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting as Extensive Enteropathy in a Patient with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *JPGN Rep* 2021; 2 (3): e099. DOI: 10.1097/PJG9.0000000000000099
- Богданова Д.В., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Синдром иммунной дисрегуляции с гаплонедостаточностью CTLA4: особенности клинического и иммунологического фенотипа, подходы к лечению. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101 (2): 56–64. [Bogdanova D.V., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. Immune dysregulation syndrome with CTLA4 haploinsufficiency: clinical and immunological phenotype and therapeutic approaches. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2022; 101 (2): 56–64. (In Russ.)].
- Westermann-Clark E., Ballow M., Walter J.E. The new quest in CTLA-4 insufficiency: How to immune modulate effectively? *J Allergy Clin Immunol* 202; 149 (2): 543–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.11.020
- Egg D., Rump I.C., Mitsui N., Rojas-Restrepo J., Maccari M.E., Schwab C., et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (2): 736–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.039
- Lai C.M.B., Setiadi A., Barlas A., Kanani A., Pourshahnazari P., Leitch H.A., et al. Targeted treatment of immune thrombocytopenia in CTLA-4 insufficiency: a case report. *Br J Haematol* 2022; 196 (3): e42–5. DOI: 10.1111/bjh.17866
- Lanz A.L., Riester M., Peters P., Schwerd T., Lurz E., Hajji M.S., et al. Abatacept for treatment-refractory pediatric CTLA-4-haploinsufficiency. *Clin Immunol* 2021; 229: 108779. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108779
- Navarini A.A., Hruz P., Berger C.T., Hou T.Z., Schwab C., Gabrysch A., et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (3): 1043–6. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.042
- Danieli M.G., Pedini V., Menghini D., Mezzanotte C., Verga J.U., Manurita S.C., et al. A Case of CVID-As-

- sociated Inflammatory Bowel Disease with CTLA-4 Mutation Treated with Abatacept. *Arch Clin Med Case Rep* 2018; 3: 481–8.
25. Cagnotto G., Willim M., Nilsson J.-Å., Compagno M., Jacobsson L.T., Saevarsdottir S., et al. Abatacept in rheumatoid arthritis: survival on drug, clinical outcomes, and their predictors – data from a large national quality register. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 15.
 26. Богданова Д.В., Родина Ю.А., Райкина Е.В., Алексенко М.Ю., Киева А.М., Роппельт А.А., и др. Клиническая характеристика группы пациентов с синдромом гаплонедостаточности CTLA4: опыт одного Центра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 22–30. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-22-30 [Bogdanova D.V., Rodina Yu.A., Raykina E.V., Alexenko M.Yu., Kievа A.M., Roppelt A.A., et al. Clinical characteristics of a group of patients with CTLA4 haploinsufficiency syndrome: experience of one center. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2021; 100 (2): 22–30. (In Russ.)].
 27. Herrero-Beaumont G., Martínez Calatrava M.J., Castañeda S. Abatacept Mechanism of Action: Concordance with Its Clinical Profile. *Rheumatol Clin* 2012; 8 (2): 78–83.
 28. Slatter M.A., Engelhardt K.R., Burroughs L.M., Arkwright P.D., Nademi Z., Skoda-Smith S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA-4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (2): 615–9.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.045
 29. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., et al.; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (4): 776–94. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.053
 30. Щербина А.Ю., Мухина А.А., Румянцев А.Г. Врожденные дефекты иммунитета как модель для изучения патологии человека. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2023; 102 (2): 8–10. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10 [Shcherbina A.Yu., Mukhina A.A., Rummyantsev A.G. Congenital immunity defects as a human pathology studying pattern. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2023; 102 (2): 8–10. (In Russ.)].
 31. Родина Ю.А., Хорева А.Л., Абрамова И.Н., Швеиц О.А., Бурлаков В.И., Терещенко Г.В. и др. Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 103–10. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110 [Rodina Yu.A., Horeva A.L., Abramova I.N., Shvets O.A., Burlakov V.I., Tereshenko G.V., et al. Therapy features of interstitial lymphocytic lung disease in patients with immune dysregulation syndromes: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (3): 103–10. (In Russ.)].
 32. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Марахонов А.В., Щагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103 (1): 16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29 [Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V., Marakhonov A.V., Shchagina O.A., Ryzhkova O.P., et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2024; 103 (1): 16–29. (In Russ.)].
 33. Кузьменко Н.Б., Алексенко М.А., Мухина А.А., Родина Ю.А., Фадеева М.С., Першин Д.Е. и др. Особенности генетического разнообразия у пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; 23 (4): 131–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137 [Kuzmenko N.B., Alexenko M.A., Mukhina A.A., Rodina Yu.A., Fadeeva M.S., Pershin D.E., et al. Genetic diversity in pediatric patients with inborn errors of immunity in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (4): 131–7. (In Russ.)].

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

Острый миелоидный лейкоз с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*, у близнецов как модель для исследования лейкемогенеза: описание клинических случаев и генетические характеристики

З.З. Аскерова¹, Е.А. Зеркаленкова¹, С.А. Лебедева¹, К.С. Исакова¹, Д.А. Венёв¹, У.Н. Петрова¹, Д.Д. Байдильдина¹, Д.Н. Балашов¹, Г.О. Бронин², И.Я. Томилин², М.В. Натрусова², М.В. Гаськова¹, О.И. Солдаткина¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹, А.М. Попов¹, С.А. Кашпор¹, М.Э. Дубровина¹, Т.В. Конюхова¹, А.А. Масчан¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Семейные случаи острых лейкозов у детей встречаются очень редко и главным образом описаны в рамках генетически детерминированных синдромов предрасположенности (мутации в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA*), которые хорошо охарактеризованы за последние 15 лет. Лейкозы у близнецов встречаются еще реже и представляют особый интерес с точки зрения изучения закономерностей лейкемогенеза и эволюции лейкемических субклонов. В данной работе мы приводим описание трех пар близнецов с различными сценариями развития/неразвития острого лейкоза: в одной паре *KMT2A*-г-ассоциированный лейкоз был диагностирован одновременно, в двух других второй ребенок остается здоровым, несмотря на развитие *KMT2A*-г-ассоциированного лейкоза у близнеца. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, близнецы, дети, $t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$, $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$, ген *KMT2A*, конкордантность, дискордантность

Аскерова З.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 167–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

Acute myeloid leukemia with translocations involving the *KMT2A* gene in twins as a model for the study of leukemogenesis: clinical case reports and genetic characteristics

Z.Z. Askerova¹, E.A. Zerkalnikova¹, S.A. Lebedeva¹, K.S. Isakova¹, D.A. Venyov¹, U.N. Petrova¹, D.D. Baydildina¹, D.N. Balashov¹, G.O. Bronin², I.Ya. Tomilin², M.V. Natrusova², M.V. Gaskova¹, O.I. Soldatkina¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.N. Kazakova¹, A.M. Popov¹, S.A. Kashpor¹, M.E. Dubrovina¹, T.V. Konyukhova¹, A.A. Maschan¹

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

²Morozov Children's Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

Familial cases of acute leukemia in children are very rare and are mainly reported in cases of genetically determined predisposition syndromes (mutations in the *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA* genes) which have been well characterized in the last 15 years. In twins, leukemia is even more rare and is of particular interest for the study of leukemogenesis patterns and evolution of leukemic subclones. Here, we report about three pairs of twins: in one pair, *KMT2A*-r-leukemia was diagnosed simultaneously, while in the other two cases the second child remained healthy despite the development of *KMT2A*-r-leukemia in their twin. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: acute leukemia, acute myeloid leukemia, twins, children, $t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLLT11$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$, $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$, *KMT2A* gene, concordance, discordance

Askerova Z.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 167–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

Острые лейкозы (ОЛ) – самые распространенные онкологические заболевания в педиатрической популяции: на них приходится треть всех злокачественных новообразований у детей [1]. В последние десятилетия расшифрованы многие

принципиально значимые механизмы лейкемогенеза, показана роль генетических aberrаций, вызывающих блок дифференцировки и стимуляцию пролиферации злокачественных аналогов нормального лимфо- и миелопоэза. Уникальной моделью для изучения

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.01.2025
Принята к печати 20.02.2025



EDN: KWOSCW

Контактная информация:

Аскерова Захра Зауровна, врач-гематолог стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: azzi19.99@mail.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.01.2025

Accepted 20.02.2025

Correspondence:

Zakhra Z. Askerova, a hematologist at the Inpatient Facility for Short-Term Treatment 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: azzi19.99@mail.ru

последних являются ОЛ у близнецов. На сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных этой проблеме, поскольку только 3% родов приходится на рождение близнецов. При этом более чем в 70% всех случаев рождаются дизиготные близнецы, тогда как монозиготные пары составляют лишь 30% [2], хотя использование вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение, увеличивает вероятность развития монозиготных пар близнецов.

Развитие ОЛ у близнецов может быть как конкордантным, так и дискордантным. Дебют лейкоза при первом варианте происходит у монозиготных близнецов одновременно или с небольшой разницей во времени, а клинические признаки, морфологическая картина и цитогенетические/молекулярно-генетические характеристики являются идентичными. В случае же дискордантных лейкозов, развивающихся чаще у дизиготных близнецов, болезнь сначала возникает только у одного ребенка.

Согласно имеющимся представлениям, развитию конкордантного ОЛ может способствовать общая плацента монозиготных близнецов. При монозиготной монохориальной беременности существует риск внутриплацентарных сосудистых связей, обуславливающих обмен клетками крови в двойне [2]. В частности, еще в 1962 г. I.J. Wolman выдвинул предположение, что лейкоз может возникнуть у одного близнеца внутриутробно и передаться другому через общий сосудистый кровоток [3]. Другими словами, согласно этой теории, предлейкемические клетки, образовавшись у одного из эмбрионов в монохориальной двойне, через анастомозы в плаценте попадают в кровоток второго. Гипотеза была спорной и длительное время не рассматривалась серьезно. Тем не менее позднее исследования в данной области возобновились и был сделан вывод, что для развития конкордантного лейкоза у близнецов, как правило, необходимо два «удара»: первое генетическое изменение возникает в утробе матери и передается клеткам крови обоих близнецов через их общее кровоснабжение, второе изменение происходит после рождения. Отсутствие же второго «удара» у одного из детей обуславливает дискордантный характер ОЛ [4].

Кроме того, согласно исследованиям, риск конкордантности тем выше, чем меньше возраст ребенка на момент установления диагноза. Так, при развитии ОЛ у одного из монозиготных близнецов в младенчестве вероятность его возникновения у второго ребенка может достигать 100%. В возрасте от 1 года до 7 лет этот показатель снижается до 10%. Минимальный же риск наблюдается при дебюте лейкоза у одного из близнецов в возрасте старше 15 лет [5–8].

Наиболее распространенной транслокацией хромосом при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) является (12;21), приводящая к образованию химерного гена *ETV6::RUNX1*. Интересно то, что при дополнительном исследовании данной транслокации у монозиготной двойни было подтверждено ее пренатальное происхождение и последующее внутриплацентарное метастазирование клональной популяции к другому близнецу через общие сосудистые анастомозы. В качестве доказательства были выдвинуты результаты секвенирования, выявившие идентичную последовательность нуклеотидов вблизи точки разрыва химерного гена *ETV6::RUNX1* (уникальные точки разрыва в генах с образованием идентичного на 100% химерного гена *ETV6::RUNX1*) близнецов, демонстрирующую общность происхождения. Клональная идентичность была дополнительно подтверждена тем, что лейкозные клетки у двух близнецов имели идентичную последовательность реаранжированного гена тяжелой цепи иммуноглобулина (*IGH*) [9]. Кроме того, пренатальное происхождение ОЛЛ было доказано аналогичным образом на примере монозиготной пары, развившей *ETV6::RUNX1*-ассоциированный ОЛЛ с разницей в 8 лет. В другом исследовании были представлены результаты изучения карточек Гатри пары монозиготных близнецов с ОЛ. В возрасте 4 лет им был установлен диагноз *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ, а при дообследовании химерный транскрипт был выявлен в образцах периферической крови, взятой в период новорожденности [9].

Другой распространенной при ОЛ генетической аномалией является перестройка гена *KMT2A*. В изученных случаях *KMT2A*-г-ассоциированный ОЛ у монозиготных близнецов младше 18 месяцев был представлен иммуновариантом про-В-клеточного ОЛЛ с конкордантностью до 100%. У близнецов же в возрасте от 2 до 15 лет уровень конкордантности *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛЛ был значительно ниже и составлял около 15%. Исходя из приведенных возрастных различий в конкордантности, исследователи пришли к выводу, что ОЛЛ у младенцев с огромной вероятностью имеет внутриутробное происхождение, тогда как у детей старшего возраста заболевание, как правило, возникает постнатально [10].

Одним из относительно недавно охарактеризованных генетических нарушений, связанных с развитием острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), являются мутации в гене *CEBPA* [11, 12]. М. Debeljak и соавт. был продемонстрирован случай ОМЛ, ассоциированного с мутацией в гене *CEBPA*, со значительной разницей в сроках манифестации заболевания у монозиготных близнецов. У одного из них ОЛ развился в возрасте 21 месяца, тогда как у другого – в 15 лет. Причем при дообследовании было обна-

ружено, что оба близнеца имеют идентичные соматические мутации, вероятно, с внутриутробным происхождением [13]. Очевидно, что такой временной интервал свидетельствует о том, что мутация *CEBPA* предрасполагает к развитию ОМЛ, не являясь при этом достаточным событием.

Примерно 20% всех ОМЛ связаны с перестройками в гене *KMT2A* [14]. Так, в одной из работ был представлен случай *KMT2A*-г-конкордантного ОМЛ у монозиготных близнецов. Дебют заболевания произошел в 17 месяцев, а разница в сроках верификации болезни составила 7 дней: сначала ОЛ был выявлен у одного ребенка с клиническими проявлениями, а при дообследовании – у другого с бессимптомным течением [15]. В другой работе был описан *KMT2A*-г-конкордантный острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) у монозиготных близнецов. У одного из близнецов был диагностирован ОМКЛ с перестройкой гена *KMT2A* и моносомией хромосомы 7 в возрасте 2 лет. Спустя 4 мес у второго ребенка также развился ОМКЛ с перестройкой гена *KMT2A*, но без моносомии хромосомы 7. Было проведено тщательное генетическое тестирование, в том числе полноэкзомное секвенирование, подтвердившее возможность метасинхронного появления ОМКЛ, связанного с внутриутробной передачей [14].

Таким образом, анализ различных молекулярных маркеров предоставил доказательства в пользу того, что конкордантные ОЛ у близнецов имеют общее клональное происхождение, а предполагаемая причина возникновения заболевания заключается в наличии внутриутробно приобретенного лейкоэмического клона, который первоначально возникает у одного близнеца и затем метастазирует к другому через плаценту. Однако в ряде случаев инициирующие мутации обнаруживаются у обоих детей, тогда как манифестация заболевания происходит лишь у одного из них. Например, большинство случаев ОЛЛ с *ETV6::RUNX1* имеют пренатальное происхождение. Однако *ETV6::RUNX1* лишь инициирует развитие лейкоза, но сам по себе недостаточен для развития болезни – требуются дополнительные генетические изменения. Это подтверждается тем, что *ETV6::RUNX1* не вызывает лейкоз в лабораторных моделях *in vitro* и в экспериментах на животных. Кроме того, по результатам ретроспективного исследования пуповинной крови 600 новорожденных частота образования химерного гена *ETV6::RUNX1* в 100 раз превышала общую частоту клинически диагностированного *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ. Таким образом, химерный ген *ETV6::RUNX1* может персистировать, оставаясь клинически «молчаливым» в отсутствие дополнительных постнатальных генетических изменений, например делеции 12p. Последняя является вторичным по отношению к *ETV6::RUNX1* событием.

В пользу этого есть убедительные доказательства как у одноплодных пациентов, так и у близнецов (субклональный характер делеции 12p) [4, 9]. Другой возможной причиной дискордантного развития ОЛ у близнецов является постнатальное возникновение инициирующих генетических событий.

В отличие от *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ конкордантность *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ у младенцев очень высока. Последнее, вероятно, связано с тем, что реаранжированный ген *KMT2A* оказывает мощное дерегулирующее воздействие на экспрессию различных генов, в частности транскрипционных факторов раннего развития *HOX/Meis* [16]. Как следствие, эти лейкозы для развития и клинической манифестации не требуют (или требуют очень мало) дополнительных генетических событий, имеют короткий латентный период и дебютируют конкордантно в очень раннем возрасте [17, 18]. Дискордантных вариантов *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ на сегодняшний день известно не так много. Они связаны, как правило, либо с отдельным кровотоком и невозможностью внутриплацентарного метастазирования предлейкемических клеток у близнецов с дихориальной плацентой, либо с постнатальным развитием перестройки гена *KMT2A* [4].

Таким образом, для инициации лейкогенеза в случае большинства драйверных транслокаций (например, *ETV6::RUNX1*), как следует из теории Кнудсона, требуется развитие двух последовательных генетических событий. Исключение обычно составляют перестройки гена *KMT2A*, которые могут приводить к развитию заболевания самостоятельно. В данной работе мы приводим описание трех пар близнецов с различными сценариями развития/неразвития ОЛ.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Пациентки К. и Т., 6 месяцев, с диагнозом: ОМЛ, М4-вариант с эозинофилией, t(1;11)(q21;q23)/*KMT2A::MLLT11*. Статус центральной нервной системы (ЦНС) 0.

Из анамнеза: монозиготные монохориальные близнецы. Семейный анамнез по онкологическим и гематологическим заболеваниям неотягощен. Сиблинг – брат 2020 г. р., здоров (HLA-неидентичен).

Дебют заболевания в марте 2023 г., в возрасте 6 месяцев, у К., первой из двойни. При дообследовании по поводу стойкого фебрилитета в гемограмме обнаружены: лейкоцитоз до $47 \times 10^9/\text{л}$, бластоз до

24%, гемоглобин 77 г/л, тромбоциты 118×10^9 /л. По данным миелограммы – бластные клетки 82% с резко положительной реакцией на миелопероксидазу. С учетом имеющихся изменений и развития фебрилитета было проведено обследование второго ребенка (монохориального близнеца). По данным гемограммы у близнеца обнаружены: лейкоцитоз до $14,67 \times 10^9$ /л, бласты 0%, гемоглобин 97 г/л, тромбоциты 220×10^9 /л. Несмотря на отсутствие лейкоцитарных бластов в периферической крови, была проведена костномозговая пункция с оценкой миелограммы, по результатам которой выявлена картина, аналогичная таковой у близнеца.

В апреле 2023 г. обе пациентки были госпитализированы в отделение детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В миелограмме при дообследовании: оба пунктата тотально инфильтрированы анаплазированными бластными клетками (78,5% у К., 84,5% у Т). Результаты цитохимических исследований: реакция на миелопероксидазу положительная в большинстве бластных клеток, реакция на липиды (с суданом черным Б) ярко положительная в большинстве бластных клеток. Реакция на неспецифическую α -нафтилацетат-эстеразу выявляется в большинстве бластных клеток, частично ингибируется NaF. Таким образом, картина пунктата костного мозга соответствовала ОМЛ, М4-варианту с эозинофилией. При иммунофенотипировании костного мозга – идентичный иммунофенотип бластной популяции у обеих пациенток (CD4⁺, CD11a⁺, CD11c⁺, CD13⁺, CD15⁺, CD33⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD64⁺, CD99⁺, CD117⁺, CD123⁺, CD371⁺, HLA-DR⁺, MPO⁺, Lysozyme⁺), соответствующий ОМЛ. При стандартном кариотипировании у пациентки Т. обнаружен клон с t(1;11)(q21;q23). У пациентки К. обнаружен основной клон с t(1;11)(q21;q23) и субклон с дополнительной несбалансированной перестройкой между хромосомами 2 и 5 (der(2)t(2;5)). У обеих пациенток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) перестройка гена *KMT2A* подтверждена, мутации в генах *NPM1*, *FLT3-TKD* не обнаружены, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена экспрессия химерного гена *KMT2A::MLL11*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунки А, Б). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

После верификации диагноза была начата терапия для группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018 [20].

Была проведена индукция в режиме AM₄₂E. На 42-е сутки от начала индукции на фоне полного восстановления гемопоэза выполнено контрольное обследование. В миелограмме: 5% бластов по точкам у К. и 3% – у Т. Величина минимальной остаточной

болезни (МОБ), определенной методом проточной цитометрии, составила 0,379% у К. и 0,189% у Т. В ликворограмме цитоз 0, бласты не выявлены. Таким образом, была констатирована первая клинико-гематологическая МОБ-положительная ремиссия.

С учетом достижения ремиссии после курса индукции следующим блоком терапии пациенткам была проведена консолидация 1 в режиме HAM30. По данным контрольного обследования после курса полихимиотерапии сохранялась первая клинико-гематологическая ремиссия и отмечалось снижение МОБ ниже 0,1%: до 0,004% у К. и 0,006% у Т.

Поскольку после первого курса консолидации отмечалось снижение МОБ ниже 0,1%, в соответствии с протоколом ОМЛ-MRD-2018 терапия была продолжена в группе промежуточного риска: пациенткам были проведены еще 2 курса терапии высокими дозами (HD) цитарабина (AraC) с этопозидом и HD AraC с идарубицином.

При контрольном обследовании после 2 блоков консолидации сохранялась клинико-гематологическая ремиссия и был констатирован МОБ-негативный статус.

На момент написания статьи продолжительность первой ремиссии составляет 20 мес.

Клинический случай №2

Пациент Г., 4 года, с диагнозом: ОМЛ, М5а-вариант, t(6;11)(q27;q23)/*KMT2A::AFDN*. ЦНС-статус 0. Группа высокого риска.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, первых родов (первая беременность – медикаментозный аборт), первый из диамниотической дихориальной двойни. Семейный анамнез неотягощен. Второй ребенок из двойни здоров (HLA-идентичен).

Дебют заболевания в мае 2014 г., в возрасте 4 лет, в виде фебрилитета, боли в ногах, слабости. При дообследовании по месту жительства в гемограмме: лейкоциты 80×10^9 /л, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты 98×10^9 /л, недифференцированные бластные клетки 79%. В связи с подозрением на ОЛ госпитализирован в отделение детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам дообследования в гемограмме: лейкоциты $15,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин 78 г/л, тромбоциты 144×10^9 /л, бласты 31%, миелоциты 3%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 6%, лимфоциты 32%, эозинофилы 2%, моноциты 25%. В миелограмме: тотальная инфильтрация анаплазированными бластными клетками, имеющими морфологические признаки миелоидной линии дифференцировки. В единичных бластных клетках выявляются азурофильная зернистость и палочки Ауэра. Таким образом, картина пунктата

костного мозга соответствовала ОМЛ, М5а-варианту. Иммунофенотипирование костного мозга выявило 62% опухолевых клеток, представленных 2 популяциями: миелоидными бластными клетками, экспрессирующими маркеры ранних гемопоэтических предшественников, а также более зрелыми клетками с миеломоноцитарной дифференцировкой. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с $t(6;11)(q27;q23)$. При исследовании методом FISH подтверждена перестройка гена *KMT2A*. Методом ПЦР обнаружена экспрессия химерного транскрипта *KMT2A::AFDN*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунок В). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

После верификации диагноза была начата терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для группы высокого риска [21].

Проведен курс индукции в режиме интенсивного тайминга: АгаС в стандартной дозе + даунорубин + этопозид – HD АгаС + митоксантрон. По результатам контрольного обследования после индукции было констатировано первично-рефрактерное течение лейкоза. В миелограмме: недифференцированные бластные клетки – 3 и 14,5% по точкам. Сохраняется популяция лейкоэмических клеток с чертами моноцитарной линии, промоноциты и моноциты 44%. При исследовании методом FISH фракции выделенных мононуклеаров при подсчете 200 ядер перестройка гена *KMT2A* определяется в 5. В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

В качестве терапии «спасения» пациенту проведен курс HD АгаС + флударабин + идарубин (FLAI).

На 41-е сутки от окончания FLAI проведено контрольное обследование и констатирована первая клиничко-гематологическая ремиссия, пациенту была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-идентичного близнеца с миелоаблативным кондиционированием тресульфаном, мелфаланом и флударабином. При исследовании методом ПЦР в костном мозге донора экспрессии *KMT2A::AFDN* не обнаружено.

Спустя год после ТГСК был констатирован первый поздний молекулярный рецидив лейкоза: в миелограмме менее 5% бластных клеток, в то время как по данным иммунофенотипирования костного мозга опухолевая популяция составила 0,11%. Пациенту проведена химиотерапия HD АгаС + вориностат + бортезомиб с достижением второй клиничко-гематологической МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением немиелоаблативного кондиционирования флударабином, тимоглобулином, тиотепой, циклофосфамидом и выполнена миелоинфузия от гаплоидентичного донора (матери) с введением

циклофосфамида на +3-е и +4-е сутки. Были зарегистрированы первичное неприживание трансплантата и молекулярный рецидив ОМЛ. В дальнейшем пациент получил 2 курса терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вориностатом и, учитывая глубокую аплазию кроветворения, неманипулированные гемопоэтические клетки периферической крови, стимулированные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, от брата-близнеца. Восстановление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков гемопоэза было зафиксировано на +14-е сутки от ТГСК.

При контрольном исследовании бластная популяция составила менее 5%, при иммунофенотипировании и молекулярно-генетическом исследовании костного мозга МОБ не обнаружена. Таким образом, была констатирована клиничко-гематологическая МОБ-негативная ремиссия.

При динамическом наблюдении у пациента сохраняется статус ремиссии на протяжении 8 лет, брат-близнец также здоров.

Клинический случай №3

Пациент С., 1 год 3 месяца, с диагнозом: ОМЛ, М2-вариант, $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$. Миелоидная саркома подвздошной, нисходящей и сигмовидной кишок. ЦНС-статус 0.

Из анамнеза жизни: ребенок от третьей беременности, третьих родов, первый из монохориальной двойни. Течение беременности на фоне угрозы прерывания. Роды преждевременные, на сроке 32 нед, оперативные. Наследственность отягощена по онкологическим заболеваниям (у дедушки по линии отца рак легких).

Заболевание дебютировало с появления пальпируемого образования в правом мезогастрii в возрасте 1 года 3 месяцев. По результатам гистологического исследования пальпируемого образования брюшной полости гистологическая картина соответствовала миелоидной саркоме. При госпитализации при объективном осмотре ребенка определялось пальпируемое образование в правом мезогастрii размерами 4 × 4 см. Было проведено дообследование, в гемограмме: лейкоциты $7,92 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $158 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $2,28 \times 10^9/\text{л}$. В миелограмме: пунктат костного мозга беден миелокариоцитами, полиморфен по составу. Выявляется популяция анаплазированных бластных клеток с морфологическими чертами миелоидной линии дифференцировки, составляющая 37,6%. В части бластных клеток визуализируются азурофильная зернистость и/или тельца Ауэра. Мегакариоцитарный росток редуцирован. Лимфоидный и моноцитарный ростки сохранены. Остальные ростки нормального кроветворения угнетены. Цитохимическое исследование костного мозга: реакция на миело-

пероксидазу выявляется в большинстве бластных клеток, реакция на липиды (с суданом черным Б) также выявляется в большинстве бластных клеток. Таким образом, морфо-цитохимические характеристики бластных клеток свидетельствовали в пользу ОМЛ. По данным иммунофенотипирования костного мозга опухолевые клетки экспрессировали CD4, CD11b, CD11c, CD15, CD19, CD33, CD38, CD45, CD56, CD64, CD99, CD117, CD123, CD371, HLA-DR, MPO и Lysozyme, что соответствовало ОМЛ с коэкспрессией CD19 и CD56. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с $t(11;19)(q23;13.1)$ и трисомией 6. При исследовании методом FISH обнаружена перестройка гена *KMT2A*. При исследовании методом FISH

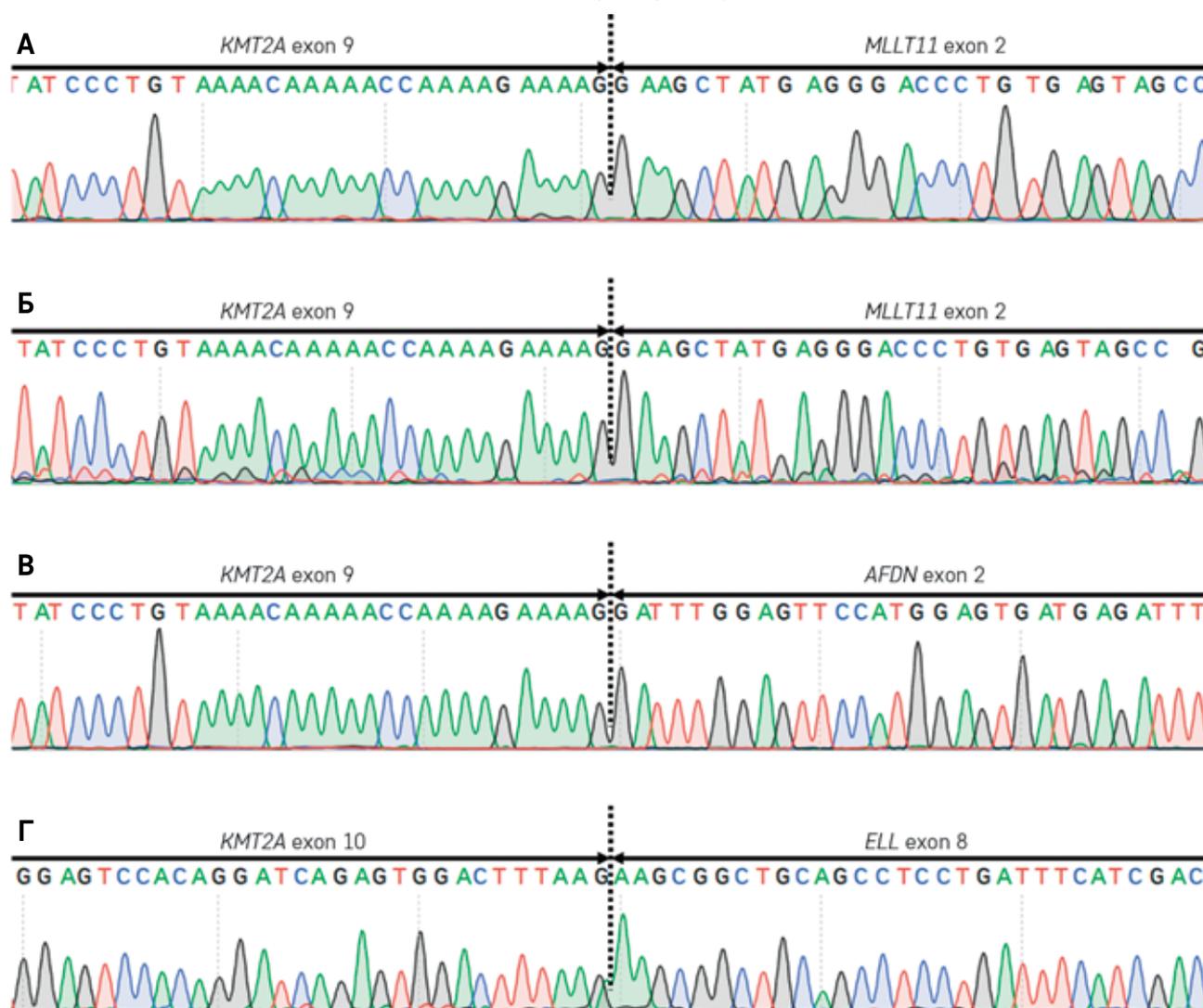
с зондом *KMT2A::MLLT1* на митоз сигналы от генов *KMT2A* и *MLLT1* локализованы на деривате хромосомы 11. При исследовании методом ПЦР обнаружена экспрессия химерного гена *KMT2A::ELL*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунки А, Г). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены. По данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости определялись узловые образования. Таким образом, был установлен диагноз: ОМЛ, М2-вариант, $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$. Миелоидная саркома подвздошной, нисходящей и сигмовидной кишок. ЦНС-статус 0. Первый острый период от 30.08.2023.

Рисунок

Последовательности *KMT2A*-химерных транскриптов у пациентов, полученные методом секвенирования по Сэнгеру: А, Б – *KMT2A::MLLT11*, слияние экзона 9 с экзонам 2 у пациенток из клинического случая №1; В – *KMT2A::AFDN*, слияние экзона 9 с экзонам 2 у пациента из клинического случая №2; Г – *KMT2A::ELL*, слияние экзона 10 с экзонам 8 у пациента из клинического случая №3. Нумерация экзонов *KMT2A* приведена по I. Nilson et al., нумерация экзонов *MLLT11*, *AFDN*, *ELL* соответствует референсным транскриптам NM_006818.4, NM_001207008.2 и NM_006532.4 соответственно [19]

Figure

KMT2A fusion transcript sequences in the patients as determined by Sanger sequencing: A, Б – *KMT2A::MLLT11*, a fusion between exon 9 and exon 2 in the patients from clinical case No. 1; В – *KMT2A::AFDN*, a fusion between exon 9 and exon 2 in the patient from clinical case No. 2, Г – *KMT2A::ELL*, a fusion between exon 10 and exon 8 in the patient from clinical case No. 3. The *KMT2A* exons are numbered in accordance with I. Nilson et al., the *MLLT11*, *AFDN*, *ELL* exons are numbered according to the NM_006818.4, NM_001207008.2 and NM_006532.4 reference transcripts respectively [19]



После верификации диагноза была начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-MRD-2018 для группы высокого риска [20].

После курса индукции AraC в стандартной дозе + митоксантрон 42 мг/м² + этопозид достигнуты первая клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия и сокращение объемов экстрамедуллярного поражения более чем на 50%. После проведения курса HD AraC + митоксантрон было зафиксировано исчезновение экстрамедуллярного поражения.

Учитывая ОМЛ высокого риска, пациенту проведена ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). По результатам контрольного исследования на +30, +60 и +100-е сутки сохранялся статус клинико-гематологической МОБ-негативной ремиссии и определялся полный донорский химеризм. У брата-близнеца (HLA-идентичного) никаких признаков ОМЛ на настоящий момент не выявляется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейные случаи ОЛ у детей встречаются очень редко и главным образом описаны в рамках генетически детерминированных синдромов предрасположенности (мутации в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA*), которые хорошо охарактеризованы за последние 15 лет. Лейкозы у близнецов встречаются еще реже и представляют особый интерес с точки зрения изучения закономерностей лейкемогенеза и эволюции лейкоэмических субклонов.

В данной работе мы представили описание трех пар близнецов: в первой паре ОМЛ синхронно развился у обоих близнецов, во 2-й и 3-й парах ОМЛ выявлен только у одного из пары. Интересно, что в клиническом случае №1, в котором были поражены оба монозиготных близнеца, цитогенетические характеристики лейкоза различались – если у первой пациентки лейкоэмические клетки несли только основную транслокацию (1;11)(q21;q23), то у второй выявлялась дополнительная субклональная транслокация der(2)t(2;5). При этом у обеих определялся идентичный химерный ген. Описанные пациентки получили интенсивную химиотерапию, достигли МОБ-негативной ремиссии, которая к моменту написания статьи продолжается более 20 мес.

Пораженные пациенты во 2-й и 3-й парах близнецов развернули ОМЛ в значительно более позднем

возрасте (4 года и 1 год 3 месяца соответственно) и второй близнец остался в обоих случаях интактным, что подтверждает закономерность, согласно которой риск развития *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ у близнецов резко снижается с увеличением возраста. Тем не менее потенциальный риск развития ОМЛ у близнеца из клинического случая №3 заставил предпочесть гаплоидентичную ТГСК. В клиническом случае №2, учитывая то, что близнецы были из дихориальной двойни, возраст пациента и близнеца старше 4 лет и, соответственно, минимальный риск манифестации *KMT2A*-г-ассоциированного ОМЛ в этом возрасте, именно близнец был выбран в качестве донора для аллогенной ТГСК.

Таким образом, сценарии развития лейкозов у близнецов могут быть разными: если для ОЛЛ с *ETV6::RUNX1*, а также для ОЛ на фоне врожденных/наследственных синдромов предрасположенности к развитию ОМЛ более характерно дискордантное развитие ОЛ, то у пациентов с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*-г, ОЛ развивается чаще всего конкордантно. Это необходимо принимать во внимание при планировании мониторинга и выбора донора для аллогенной ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Askerova Z.Z. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6838-0963>
Zerkalenkova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Lebedeva S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1719-1726>
Iskakova K.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6001-2746>
Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
Petrova U.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Baydildina D.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Bronin G.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0694-3996>
Tomilin I.Ya. ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1649-6774>
Natrusova M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4244-7110>
Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Kashpor S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Dubrovina M.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Tarlock K., Cooper T.M. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. In: UpToDate, Julie R. Park (ed.), Wolters Kluwer. (Accessed on Oct 26, 2023.)
- Gill P., Lende M.N., Van Hook J.W. Twin Births. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Wolman I.J. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr* 1962; 60: 91–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80014-6
- Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102 (7): 2321–33. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3817
- Falletta J.M., Starling K.A., Fernbach D.J. Leukemia in twins. *Pediatrics* 1973; 52 (6): 846–9.
- Khera S., Kurup A., Agarwal S., Tripathi P. Synchronous presentation of *ETV6::RUNX1* fusion positive concordant B-acute lymphoblastic leukaemia in identical twin toddlers. *BMJ Case Rep* 2023; 16: e257139.
- Tebbi C.K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (9): 2256. DOI: 10.3390/cancers13092256
- Zipf T.F., Berg S., Roberts W.M., Poplack D.G., Steuber C.P., Bleyer W.A. Childhood Leukemias. In: Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (eds.). *Clinical Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. Pp. 2402–24.
- Ford A.M., Greaves M. *ETV6-RUNX1* + Acute Lymphoblastic Leukaemia in Identical Twins. *Adv Exp Med Biol* 2017; 962: 217–28. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2_14
- Ford A.M., Colman S., Greaves M. Covert pre-leukaemic clones in healthy co-twins of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2023; 37 (1): 47–52. DOI: 10.1038/s41375-022-01756-1
- Liao X.Y., Fang J.P., Zhou D.H., Qiu K.Y. *CEBPA* are independent good prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 2022; 40 (2): 258–68. DOI: 10.1002/hon.2951
- Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute Myeloid Leukemia with *CEBPA* Mutations: Current Progress and Future Directions. *Front Oncol* 2022; 12: 806137. DOI: 10.3389/fonc.2022.806137
- Debeljak M., Kitanovski L., Pajič T., Jazbec J. Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein α with 13 years difference at onset. *Haematologica* 2013; 98 (7): e73–4. DOI: 10.3324/haematol.2012.082578
- Foster J.H., Williams C.L., Elghetany M.T., Liu P., Krance R.A., Bertuch A.A., Gramatges M.M. Monozygotic twins with non-Down syndrome associated MLL-rearranged hematologic malignancy and megakaryoblastic differentiation. *Leuk Lymphoma* 2019; 60 (4): 1083–6. DOI: 10.1080/10428194.2018.1516883
- Jimenez-Antolinez Y.V., Gonzalez-Lopez E.E., Ruiz I.Y.V., Cantu-Moreno M., Gomez-Almaguer D., Gonzalez-Llano O. Concordant acute myeloblastic leukemia in identical twins treated with allogeneic transplantation from a younger HLA-identical sibling following a single apheresis procedure. *Int J Hematol Oncol* 2020; 10 (1): IJH32. DOI: 10.2217/ijh-2020-0017
- Ng R.K., Kong C.T., So C.C., Lui W.C., Chan Y.F., Leung K.C., et al. Epigenetic dysregulation of leukaemic HOX code in MLL-rearranged leukaemia mouse model. *J Pathol* 2014; 232 (1): 65–74. DOI: 10.1002/path.4279
- Andersson A.K., Ma J., Wang J., Chen X., Gedman A.L., Dang J., et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 2015; 47 (4): 330–7. DOI: 10.1038/ng.3230
- Meyer C., Larghero P., Almeida Lopes B., Burmeister T., Gröger D., Sutton R., et al. The *KMT2A* recombino- me of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 2023; 37 (5): 988–1005. DOI: 10.1038/s41375-023-01877-1
- Nilson I., Löchner K., Siegler G., Greil J., Beck J.D., Fey G.H., Marschalek R. Exon/intron structure of the human ALL-1 (MLL) gene involved in translocations to chromosomal region 11q23 and acute leukaemias. *Br J Haematol* 1996; 93 (4): 966–72. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1748.x
- 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.; 2021. 104 с. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V., Tsaur G.A., Dubrovina M.E., Popov A.M., et al. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children. A Study Guide. M.; 2021. 104 p. (In Russ.)].
- Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML–MM–2006 protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (1): 20–35 (In Russ.)].

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-175-180

CIC-перестроенная саркома, мимикрирующая под псевдоопухоль, у пациента с гемофилией А

А.Ю. Артёмов, К.Ю. Синиченкова, А.М. Ворочай, А.В. Панферова, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков, А.Е. Друй

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

Развитие псевдоопухоли является редким осложнением у пациентов с гемофилией, которое встречается в 1–2% случаев и является следствием хронической мышечной гематомы. Мы представляем описание клинического случая ребенка, страдающего гемофилией А, поступившего с образованием предплечья, трактуемым как псевдоопухоль. Однако при гистологическом исследовании образования выявлена высокозлокачественная редкая опухоль – *CIC*-перестроенная саркома. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: псевдоопухоль, *CIC*-перестроенная саркома, гемофилия А, дефицит фактора VIII

Артёмов А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 175–80. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-175-180

CIC-rearranged sarcoma mimicking pseudotumor in a patient with hemophilia A

A.Yu. Artemov, K.Yu. Sinichenkova, A.M. Vorochay, A.V. Panferova, I.V. Sidorov, D.M. Kononov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, A.E. Druy

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

Hemophilic pseudotumor is a rare complication occurring in 1–2% of cases and resulting from a recurrent chronic muscle hematoma. We describe a clinical case of a child suffering from hemophilia type A who was admitted with a forearm mass, interpreted as a pseudotumor. However, histological examination of the mass revealed a rare aggressive *CIC*-rearranged sarcoma. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: pseudotumor, *CIC*-rearranged sarcoma, hemophilia A, factor VIII deficiency

Artemov A.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 175–80. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-175-180

Наиболее тяжелым и опасным осложнением у пациентов с гемофилией А или В является развитие кровотечения [1]. В зависимости от тяжести течения заболевания эпизоды кровотечения могут быть спровоцированы как в результате повседневной деятельности, так и при серьезных травмах и оперативных вмешательствах.

Следствием кровотечений, в частности в органы опорно-двигательного аппарата, к которым относятся кости и мышцы, является развитие гематом. В случае, если дренирование гематомы не произведено в течение 3–5 дней с момента начала кровотечения, полная эвакуация геморрагического содержимого может стать затруднительной в связи с уплотнением содержимого гематомы [2, 3]. Как следствие старой гематомы в 1–2% случаев на ее месте формируется псевдоопухоль, которая является результатом хронических кровотечений небольшого объема, образующих медленно расширяющуюся гетерогенную гематому внутри фиброзной капсулы [4, 5]. Хирургическое удаление образования – единственный

эффективный метод лечения и должен быть произведен как можно раньше в связи с возможностью роста псевдоопухоли и, как следствие, сдавления окружающих тканей, а также образования патологических переломов. В литературе описаны случаи злокачественных новообразований, таких как липосаркома, нейробластома, синовиальная саркома, хондросаркома, имитирующих гемофильную псевдоопухоль [6, 7] или гематому [8–11], имитирующую саркому Юинга и другие мягкотканые опухоли. Гиподиагностика у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) с подозрением на посттравматическую гематому является актуальной проблемой для специалистов первичного звена здравоохранения в силу низкой онкологической настороженности и несвоевременного проведения лучевых методов исследования, позволяющих провести дифференциальную диагностику.

В данной статье мы приводим описание первого в мире случая развития *CIC*-перестроенной саркомы у пациента с гемофилией. Родители пациента дали

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 27.06.2024

Принята к печати 07.02.2025



EDN: JRNGSC

Контактная информация:

Синиченкова Ксения Юрьевна, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ksinichenkova@gmail.com

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.06.2024

Accepted 07.02.2025

Correspondence:

Ksenia Yu. Sinichenkova, a pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: ksinichenkova@gmail.com

согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У мальчика в возрасте 5 лет после появления признаков некупируемого кровотечения после удаления зуба установлен диагноз: наследственный дефицит фактора VIII свертывания крови – гемофилия А, средне-тяжелая форма течения заболевания. Уровень фактора VIII на момент постановки диагноза составлял 3,4%. В возрасте 14 лет у ребенка после предшествующей травматизации появилась припухлость в области правого предплечья. После проведения ультразвукового исследования заподозрена гематома, лучевая диагностика на данном этапе не проводилась.

По месту жительства пациенту проведено хирургическое иссечение гематомы, гистологическая верификация полученного материала не выполнялась. В послеоперационном периоде проводилась заместительная терапия концентратом фактора VIII свертывания крови для профилактики повторного эпизода развития гематомы в области операции. Однако через 2 нед произошло нарастание размеров гематомы в месте ранее проведенной операции, заподозрено рецидивирующее течение гематомы. При осмотре отмечалось объемное образование до 9 см в диаметре, плотноэластической консистенции при пальпации, спаянное с окружающими тканями, неподвижное, безболезненное при движениях в локтевом суставе (рисунок 1).

Пациенту проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого предплечья с контрастным усилением, по данным которой определялось объемное образо-

вание в области плечелучевой мышцы, размерами 5,8 × 8,4 × 4,1 см, неоднородной структуры с четкими ровными контурами (рисунок 2).

На основании анамнеза и данных визуализации заподозрена псевдоопухоль в месте иссечения гематомы на фоне течения гемофилии. Ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где на базе отделения онкологии и детской хирургии с соблюдением правил асептики ему проведено повторное оперативное вмешательство: удаление псевдоопухоли правого предплечья. Из особенностей – сосудисто-нервный пучок интактен, это позволило безопасно и радикально удалить образование, что подтверждено при гистологическом исследовании и контрольной МРТ с контрастным усилением спустя 2 мес после операции (рисунок 3).

При гистологическом исследовании ткань опухоли с обширными зонами некроза, клетки располагались солидно с выраженной периваскулярной акцентуацией. Клеточные элементы крупные с обильной эозинофильной цитоплазмой и овоидными ядрами с крупноглыбчатым хроматином и одним ядрышком. Выявлена гетерогенная экспрессия CD99, фокальные позитивные реакции с TLE1, SATB2. Негативные реакции с BCOR, myoD1, NKX3.1, NKX2.2, myogenin, PanCK, S100, Desmin (рисунок 4). На основании морфологической картины и иммунофенотипа была заподозрена CIC-перестроенная саркома. При цитогенетическом исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* обнаружена транслокация с вовлечением локуса 19q13 гена CIC.

Диагноз подтвержден при помощи молекулярно-генетического исследования. С помощью секвенирования РНК выявлен транскрипт CIC::DUX4L28 (ex21::ex1, ENST00000681038::ENST00000623687.1), что подтвердило гистологический диагноз.

Рисунок 1

Новообразование правого предплечья пациента с гемофилией А до повторного оперативного вмешательства

Figure 1

The mass of the right forearm in the hemophilia A patient before the repeated surgery



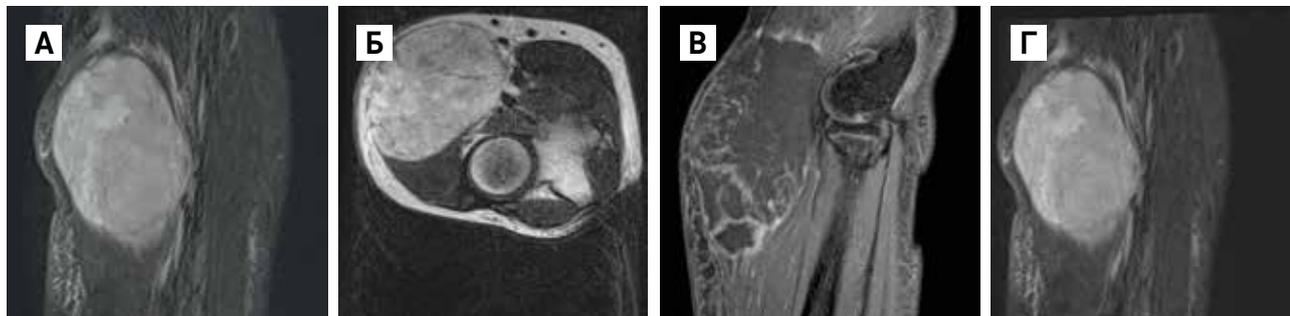
Рисунок 2**МРТ мягких тканей предплечья с контрастным усилением**

В режиме T1W- (А, Б) и T2W- (В, Г) изображений в мягких тканях на уровне локтевого сустава визуализируется опухолевое солидное образование объемом 101 см³, интенсивно накапливающее контрастный препарат, без вовлечения локтевого сустава и костных структур

Figure 2

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the forearm

T1W- (A, B) and T2W- (B, G) images show a solid tumor mass with a volume of 101 cm³ at the level of the elbow joint. The mass demonstrates intense uptake of the contrast medium without the involvement of the elbow joint or bone structures

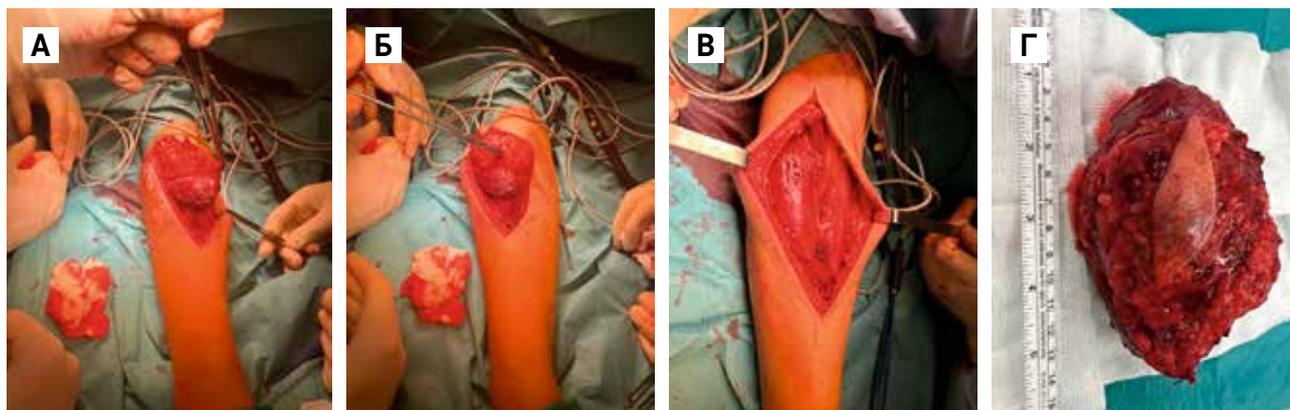
**Рисунок 3****Интраоперационная картина**

Операционный материал представлен фрагментом ткани плотноэластической консистенции, размерами 11 × 8 × 7,5 см, серовато-коричневого цвета, с прилежащей жировой клетчаткой и кожным рубцом на поверхности (А–В). На разрезе определялось образование размерами 11 × 6,7 см, грязно-желтого цвета, с наличием множества полостей, заполненных кровью (Г)

Figure 3

An intraoperative view

The surgical specimen is a fragment of dense elastic tissue measuring 11 × 8 × 7.5 cm of grayish-brown color with adjacent fat and a skin scar on the surface (A–B). The cut section revealed a dirty yellow-colored mass measuring 11 × 6.7 cm with multiple cavities filled with blood (Г)



При проведении комплексного дообследования пациента (сцинтиграфия костей скелета с технецием, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, миелограмма костного мозга) данных за отдаленные метастазы не выявлено, пациент начал специфическую терапию согласно протоколу Euro-Ewing-2012, включающую в себя альтернирующие курсы VDC (винкристин, доксорубин, циклофосфан) и IE (ифосфамид, этопозид) с интервалом в 14 дней. После 9-го курса неoadъювантной химиотерапии пациенту проведена лучевая терапия на область инициального распространения опухоли с суммарной очаговой дозой 45 Гр. Пациенту было проведено еще 5 адъювантных курсов химиотерапии, после чего он был выписан под динамическое наблюдение по месту жительства без признаков рецидива заболевания, период наблюдения на момент публикации составляет 9 мес.

Развитие псевдоопухолей у пациентов с гемофилией является редким осложнением (1–2% случаев), представляющим собой инкапсулированную гематому с тенденцией к росту и сдавлению окружающих тканей [12]. К сожалению, в большинстве случаев гемофилические псевдоопухоли длительное время остаются безболезненными и бессимптомными до тех пор, пока не достигнут крупных размеров, вызывающих патологические переломы, некроз кожи и мягких тканей, свищи и местную инфекцию, являющиеся самыми частыми осложнениями [13, 14]. Жалобы на болевой синдром возникают при появлении признаков компрессии нерва или перелома, в связи с чем специалистам, ведущим наблюдение за больными гемофилией, при появлении медленно увеличивающейся опухоли необходимо помнить о вероятности образования псевдоопухоли. Стоит отметить, что частота

Рисунок 4

Морфологическая картина *CIC*-перестроенной саркомы. Окраска гематоксилином и эозином

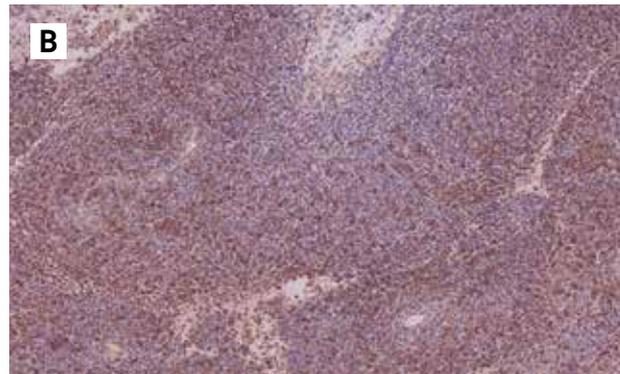
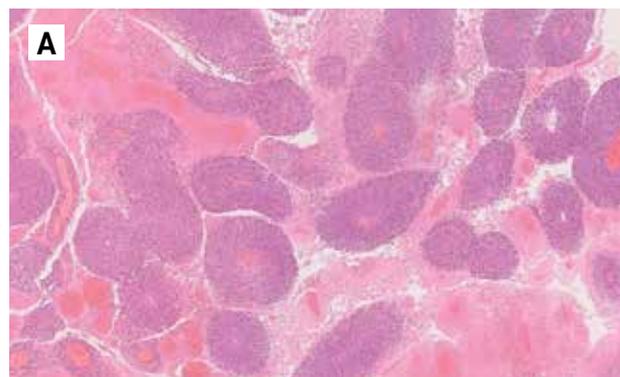
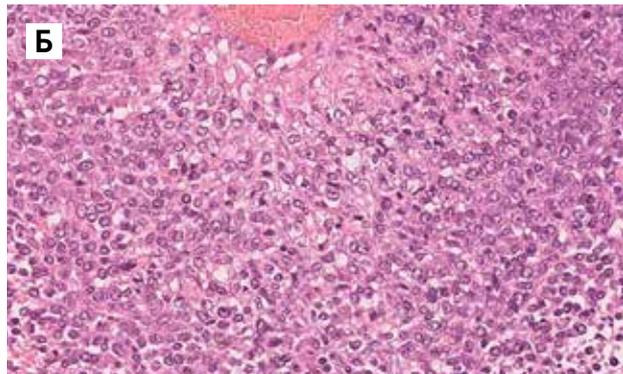
А – ткань опухоли с зонами некроза и выраженной периваскулярной акцентуацией опухолевых элементов; Б – клетки опухоли крупные с обильной эозинофильной цитоплазмой и овоидными ядрами с глыбчатым хроматином и одним ядрышком; В – гетерогенная экспрессия CD99 клетками опухоли

Figure 4

The morphological pattern of the *CIC*-rearranged sarcoma.

Hematoxylin and eosin staining

А – the tumor tissue with areas of necrosis and pronounced perivascular accentuation of the tumor elements; Б – the tumor cells are large with abundant eosinophilic cytoplasm and ovoid nuclei with lumpy chromatin and one nucleolus; В – heterogeneous expression of CD99 by the tumor cells



развития псевдоопухоли при гемофилии не коррелирует со степенью тяжести заболевания, как демонстрирует исследование, проведенное М. Magallon и соавт. [15].

Частота встречаемости гемофилии составляет 1 на 5000 новорожденных мальчиков. В силу распространенности гемофилии сопутствующее развитие злокачественных опухолей, которые могут имитировать псевдоопухоль, возможно, при этом связь между развитием гемофилии и повышенным риском развития ЗНО окончательно не установлена [16].

Согласно опубликованным исследованиям, у пациентов с гемофилией отмечается повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленной передачей вируса гепатита С, и лимфомы Ходжкина вследствие применения заместительной терапии препаратами, полученными из плазмы крови человека [17, 18]. Однако нет никаких доказательств увеличения заболеваемости другими ЗНО у пациентов с гемофилией по сравнению с общей популяцией.

Мягкотканые саркомы встречаются у детей и подростков в 7% случаев всех ЗНО, наиболее частыми опухолями мягких тканей являются различные гистологические варианты рабдомиосаркомы (чаще альвеолярный или эмбриональный тип) [19]. *CIC*-перестроенная саркома, описанная в качестве отдельной нозологической единицы лишь в 2020 г. в рамках V классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей костей и мягких тканей, представляет собой очень редкую и агрес-

сивную злокачественную опухоль, поражающую кости и наиболее часто – мягкие ткани [20]. Низкая химио- и радиочувствительность опухоли обуславливает агрессивное клиническое поведение, прогрессирование во время проведения химиотерапии и высокую летальность [21]. Показатели общей выживаемости у пациентов с *CIC*-перестроенной саркомой, несмотря на агрессивное мультимодальное лечение, не превышают 49%, такие неутешительные результаты свидетельствуют о необходимости поиска альтернативного терапевтического подхода, одним из которых в мировом сообществе рассматривается радикальное хирургическое удаление опухоли на момент постановки диагноза в случаях, где это возможно [22]. Однако в силу редкости заболевания в настоящее время нет исследований, демонстрирующих преимущество данного подхода [23].

Проведение МРТ принято считать высокоточным методом диагностики псевдоопухолей у больных гемофилией, поскольку отражает наличие кровоснабжения на разных стадиях ее образования [24, 25].

Как демонстрирует наше клиническое наблюдение и случаи, опубликованные в литературе [10], проведение ультразвукового исследования является недостаточным для исключения развития у пациента псевдоопухоли на фоне течения гемофилии или ЗНО, что подчеркивает важность своевременного проведения МРТ зоны интереса, особенно в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии. В онкологической практике на этапе проведения

первичной визуализации зачастую можно встретить участки кровоизлияния в структуре образования. В некоторых клинических наблюдениях на фоне массивного кровоизлияния визуализация солидного компонента может быть затруднена в проекции первичного опухолевого очага [9]. В случае подозрения на посттравматическую гематому консервативное ее ведение в виде повторного дренирования может приводить к поздней диагностике злокачественной опухоли и усугублению локальной стадии заболевания, что подчеркивает необходимость проведения рентгенодиагностики, где предпочтение отдается МРТ, позволяющей лучше дифференцировать кровоизлияние от мягкотканного компонента.

Характеристики МРТ-сигнала при кровоизлиянии в мягкие ткани зависят от давности кровоизлияния. В острой стадии (1–6 дней) наблюдается промежуточная интенсивность сигнала на T1W-изображениях и низкая интенсивность сигнала на T2W-изображениях. После первой недели гемоглобин окисляется до метгемоглобина, что приводит к сигналу высокой интенсивности на T1W. Изображения T2W могут иметь как низкую (из-за внутриклеточного метгемоглобина), так и высокую (из-за внеклеточного метгемоглобина) интенсивность сигнала. Именно поэтомустораживающим фактором в пользу развития у пациента злокачественной опухоли должно являться отсутствие данных о полученной травме в области появления образования [10, 14].

При рентгенологическом исследовании внутрикостных псевдоопухолей образование имеет четкие контуры, может быть как однокамерным, так и многокамерным, возникать в любой части трубчатых костей интрамедуллярно или эксцентрично. При дифференциальной диагностике на этапе проведения визуализации следует исключить новообразования костей, такие как гигантоклеточная опухоль, плазмоцитома, телеангиэктатическая остеосаркома, метастатическое поражение, аневризальная костная киста [24, 25].

Хирургическое вмешательство – основной метод лечения гемофильных псевдоопухолей, однако необходимо помнить, что проведение хирургического вмешательства у пациента с гемофилией сопряжено с рисками массивного опасного для жизни кровотечения, развития инфекции и, как следствие, ампутации конечности [26–28].

Выполнение оперативного вмешательства у пациентов с гемофилией должно проводиться совместно с гематологом, целью которого явля-

ется обеспечение заместительной терапией фактором свертывания (в нашем случае фактора VIII) в адекватной дозировке в течение необходимого периода, чтобы достичь надлежащего гемостаза во время операционного и послеоперационного периодов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлен клинический случай, демонстрирующий важность расширенного инструментального исследования при подозрении на гематому при отсутствии данных о травме или неэффективности дренирования предполагаемой гематомы. У пациентов, страдающих гемофилией, своевременное выполнение МРТ позволяет дифференцировать свежую гематому от псевдоопухоли, а также более редких состояний, таких как развитие ЗНО.

Лечение гемофильной псевдоопухоли по-прежнему остается сложной задачей, особенно у пациентов с крупными размерами образования и обширным разрушением костей [24]. В настоящее время нет единого терапевтического подхода к терапии гемофильной псевдоопухоли, поскольку важно учитывать локализацию поражения, размер опухоли и образование ингибитора фактора свертывания крови. Хирургическое полное удаление образования является ключевым методом лечения гемофильных псевдоопухолей, что позволяет сохранять пациентам качество жизни. Если сразу хирургическое вмешательство выполнить невозможно, то дополнительной опцией перед ним может стать применение артериальной эмболизации сосудов, чтобы минимизировать интраоперационное кровотечение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Artemov A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-6431>
Sinichenkova K.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>
Vorochay A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8026-0977>
Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-0899>
Bolshakov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Литература / References

- Ahlberg A.K. On the natural history of hemophilic pseudotumor. *J Bone Joint Surg* 1975; 57 (8): 1133–6.
- De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C. Treatment of muscle haematomas in haemophiliacs with special emphasis on percutaneous drainage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25 (8): 787–94. DOI: 10.1097/MBC.000000000000159
- He Y., Zhou X., Cui H., Qiu G., Weng X., Zhang B., et al. Surgical Management of Haemophilic Pseudotumors: Experience in a Developing Country. *J Investigative Surg* 2019; 32 (2): 127–36. DOI: 10.1080/08941939.2017.1386737
- Allen S., Reeder C.B., Kransdorf M.J., Beauchamp C.P., Zarka M.A., Mookadam F. Hemophilic pseudotumor in a non-hemophilic patient treated with a hybrid procedure of preoperative embolization of the feeding arteries followed by surgical resection—A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 27:165–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.08.032
- Thomas B.P., Fouzia N.A., Raveendran S., Pallapati S.R., Abraham A., Srivastava A. Management of Hemophilic Cysts and Pseudotumors of the Hand in Bleeding Disorders: A Case Series. *J Hand Surg Am* 2018; 43 (5): 486.e1–9. DOI: 10.1016/j.jhsa.2017.10.035
- Mann H.A., Hilton A., Goddard N.J., Smith M.A., Holloway B., Lee C.A. Synovial sarcoma mimicking haemophilic pseudotumour. *Sarcoma* 2006; 2006: 27212. DOI: 10.1155/SRCM/2006/27212
- Allen D.J., Goddard N.J., Mann H.A., Rodriguez-Merchan E.C. Primary malignancies mistaken for pseudotumours in haemophilic patients. *Haemophilia* 2007; 13 (4): 383–6.
- Naito N., Ozaki T., Kunisada T., Kawai A., Danūra T., Morimoto Y. Synovial sarcoma with a large hematoma in the inguinal region. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120 (9): 533–4. DOI: 10.1007/s004029900109
- Ogose A., Hotta T., Yamamura S., Shioya Y., Yazawa T. Extraskelletal Ewing's sarcoma mimicking traumatic hematoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 118 (3): 172–3. DOI: 10.1007/s004020050341
- Imaizumi S., Morita T., Ogose A., Hotta T., Kobayashi H., Ito T., Hirata Y., et al. Soft tissue sarcoma mimicking chronic hematoma: value of magnetic resonance imaging in differential diagnosis. *J Orthop Sci* 2002; 7 (1): 33–7. DOI: 10.1007/s776-002-8410-5
- Феокистова Е.В., Ускова Н.Г., Варфоломеева С.П., Терещенко Г.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. и др. Дифференциальная диагностика кистозной формы нейробластомы и кровоизлияния в надпочечник у детей первых месяцев жизни. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (1): 62–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-62-68 [Feokistova E.V., Uskova N.G., Varfolomeeva S.P., Tereshchenko G.V., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., et al. Differential diagnosis of congenital cystic neuroblastoma and prenatal adrenal hemorrhage in children of the first months of life. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017; 16 (1): 62–8. (In Russ.)].
- Kamal A.F., Waryudi A., Kurniawan A., Lubis A.M., Gatot D. Various Surgical Treatment of Hemophilic Pseudotumor: A Case Series. *Arch Bone Jt Surg* 2019; 7 (6): 514–22.
- Rodriguez-Merchan E.C., Goddard N.J. Muscular bleeding, haematomas, and pseudotumours. In: Rodriguez-Merchan E.C., Goddard N.J., Lee C.A. (eds.). *Musculoskeletal aspects of hemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. Pp. 85–90.
- Kamal A.F., Sukrisman L., Dilogo I.H., Priyamurti H., Qomaruzzaman M.N. Pelvic haemophilic pseudo-tumour: a case report. *J Orthop Surg* 2014; 22 (2): 263–8.
- Magallon M., Monteagudo J., Altisent C., Ibanez A., Rodriguez-Perez A., Riba J., et al. Hemophilic pseudotumor: multicenter experience over a 25-year period. *Am J Hematol* 1994; 45 (2): 103–8. DOI: 10.1177/230949901402200232
- Franchini M. Haemophilia and Cancer: A Personal Perspective. *Blood Transfus* 2013; 11: 26. DOI: 10.2450/2012.0149-11
- Darby S.C., Kan S.W., Spooner R.J., Giangrande P.L.F., Hill F.G.H., Hay C.R.M., et al. Haemophilia Centre Doctors' Organisation Mortality Rates, Life Expectancy, and Causes of Death in People with Hemophilia A or B in the United Kingdom Who Were Not Infected with HIV. *Blood* 2007; 110: 815–25. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435
- Tagliaferri A., Di Perna C., Santoro C., Schinco P., Santoro R., Rossetti G., et al. Cancers in Patients with Hemophilia: A Retrospective Study from the Italian Association of Hemophilia Centers. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 90–5. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04566.x
- Malempati S., Hawkins D.S. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (1): 5–10. DOI: 10.1002/pbc.24118
- Connolly E.A., Bhadri V.A., Wake J., Ingley K.M., Lewin J., Bae S., et al. Systemic treatments and outcomes in CIC-rearranged Sarcoma: A national multi-centre clinicopathological series and literature review. *Cancer Med* 2022; 11 (8): 1805–16. DOI: 10.1002/cam4.4580
- Antonescu C.R., Owosho A.A., Zhang L., Chen S., Daniz K., Huryn J.M., et al. Sarcomas with CIC-rearrangements are a Distinct Pathologic Entity with Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (7): 941–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000846
- Renzi S., Anderson N., Light N., Gupta A. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell Sarcomas. *J Cell Physiol* 2019; 234 (6): 7999–8007. DOI: 10.1002/jcp.27558
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.П., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Доктор.Ру 2015; 10 (111): 6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.P., Grachev N.S., Karachunsky A.I., Novichkova G.A. Principles and Tools of Evidence-Based Medicine in Pediatric Hematology/Oncology Doctor.Ru 2015; 10 (111): 6–13. (In Russ.)].
- Kerr R. Imaging of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003; 7 (2): 127–36. DOI: 10.1055/s-2003-41346
- Maclachlan J., Gough-Palmer A., Hargunani R., Farrar J., Holloway B. Haemophilia imaging: a review. *Skeletal Radiol* 2009; 38 (10): 949–57. DOI: 10.1007/s00256-008-0586-5
- Espandar R., Heidari P., Rodriguez-Merchan E.C. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009; 15 (2): 448–57. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01942.x
- Keller A., Terrier F., Schneider P.A., Bianchi S., Howarth N., De Moerloose P. Pelvic hemophilic pseudotumor: management of a patient with high level of inhibitors. *Skeletal Radiol* 2002; 31 (5): 550–3. DOI: 10.1007/s00256-002-0518-8
- Rodriguez-Merchan E.C. What's new in orthopedic surgery for people with hemophilia. *Arch Bone J Surg* 2018; 6 (3): 157–60.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-181-187

Эктопия щитовидной железы в яичник с развитием папиллярного рака с канцероматозом

П.А. Наймушина, Д.В. Шевцов, Н.Г. Ускова, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев

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

Эктопия щитовидной железы (ЩЖ) – редкое состояние, возникающее как аномалия развития в эмбриональном периоде во время миграции зачатка ЩЖ. Распространенность эктопии ЩЖ составляет 1 случай на каждые 100 000–300 000 здоровых людей. Отдельным вариантом эктопии ЩЖ является струма яичника – развитие ткани ЩЖ в яичнике. Случаи струмы яичника очень редки, и в педиатрической популяции встречаются еще реже, чем у взрослых пациентов. В литературе описано всего несколько случаев развития заболевания у пациентов младше 18 лет. В данной работе приведен клинический случай развития папиллярного рака в эктопированной ткани ЩЖ у девочки 13 лет. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Основным методом лечения всех гистологических подтипов рака ЩЖ остается хирургическое вмешательство, однако у пациентов с отдаленными метастазами используется радиойодтерапия. В представленном клиническом случае в качестве адъювантной терапии было выбрано сочетание тиреоидэктомии с радиойодтерапией в связи с наличием имплантационных метастазов. Злокачественная трансформация эктопированной ткани ЩЖ отмечается в исключительных случаях, поэтому сложности для клинициста может вызвать выбор тактики терапии из-за отсутствия единых протоколов лечения данного патологического состояния. Случай, представленный в данной статье, демонстрирует клинические особенности течения заболевания, а также вариант хирургической тактики и адъювантного лечения струмы яичника.

Ключевые слова: эктопия щитовидной железы, струма яичника, папиллярный рак, канцероматоз

Наймушина П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 181–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-181-187

Thyroid gland ectopia to the ovary resulting in papillary thyroid cancer with carcinomatosis

P.A. Naymushina, D.V. Shevtsov, N.G. Uskova, D.S. Abramov, D.M. Konovalov, D.G. Akhaladze, N.S. Grachev

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

Thyroid gland ectopia is a rare condition occurring as a developmental anomaly during the embryonic period, when the thyroid primordium migrates. The prevalence of thyroid gland ectopia is 1 per 100 000–300 000 healthy individuals. Struma ovarii is a variant of thyroid gland ectopia, defined by the presence of thyroid tissue in the ovary. Cases of struma ovarii are very rare, and in the pediatric population they are even more rare than in adults. Only a few cases of struma ovarii in patients under 18 years have been described in the literature. Here, we present a clinical case of papillary thyroid cancer in ectopic thyroid tissue in a 13-year-old girl. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Surgery remains the main treatment option for all histological subtypes of thyroid cancer, however patients with distant metastasis are treated with radioactive iodine therapy. In this case, as adjuvant therapy, the patient received a combination of thyroidectomy and radioactive iodine therapy due to the presence of implantation metastases. Malignant transformation of ectopic thyroid tissue is extremely rare, and it may be difficult for a clinician to determine the best treatment option due to the lack of uniform treatment guidelines for this disease. This case report describes the clinical course of struma ovarii as well as an option for surgical treatment and adjuvant therapy for this disease.

Key words: thyroid gland ectopia, struma ovarii, papillary thyroid cancer, carcinomatosis

Naymushina P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 181–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-181-187

Эктопия щитовидной железы (ЩЖ) – редкое состояние, возникающее как аномалия развития в эмбриональном периоде во время миграции зачатка ЩЖ. Распространенность эктопии ЩЖ составляет 1 случай на каждые 100 000–300 000 здоровых людей [1]. Эктопия ЩЖ может проявляться в любом возрасте, но в большинстве случаев обнаруживается в неонатальном периоде. Чаще всего эктопированную ткань ЩЖ можно обнаружить по средней линии или латерально

на шее, в средостении, под диафрагмой. Отдельным вариантом эктопии ЩЖ является струма яичника (struma ovarii) – развитие ткани ЩЖ в яичнике. Струма чаще развивается по механизму тератомы, т. е. из зародышевых клеток в процессе эмбрионального развития, а не в ходе миграции зачатка ЩЖ в эмбриогенезе. Струма яичника составляет 1% всех новообразований яичников (как доброкачественных, так и злокачественных) и 2–4% всех случаев тератом яичников [2]. На долю ЩЖ обычно приходится более

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 05.08.2024

Принята к печати 11.02.2025



EDN: FZXGTZ

Контактная информация:

Наймушина Полина Андреевна, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: polina.naymushina1@gmail.com

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 05.08.2024

Accepted 11.02.2025

Correspondence:

Polina A. Naymushina, a pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology 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., 117997, Moscow, Russia
E-mail: polina.naymushina1@gmail.com

50% всей ткани [3]. Малигнизация струмы происходит примерно в 5% случаев [4].

Струма может быть ассоциирована с гипертиреозом, поэтому у женщин с лабораторными проявлениями заболевания (повышенные уровни Т3 и Т4, сниженный уровень тиреотропного гормона), но без формирования зоба диагноз струмы яичника должен быть включен в дифференциальную диагностику [5]. Выделяют папиллярную, фолликулярную, смешанную фолликулярно-папиллярную и медуллярную карциномы эктопированной ЩЖ. В данной работе приведен клинический случай развития папиллярного рака в эктопированной ткани ЩЖ у девочки 13 лет. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У девочки с подтвержденным диагнозом нейрофиброматоза 1-го типа выявлены также гипохондроплазия и полидактилия правой кисти. Мать девочки также страдает гипохондроплазией и полидактилией, отец низкорослый, на коже пятна по типу «кофе с молоком», однако диагноз нейрофиброматоза не верифицирован. В возрасте 11 лет ребенок поступил в стационар по месту жительства с острой болью в животе. Выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопии, деторсии правого яичника, энуклеации кисты правого яичника, санации брюшной полости.

По данным гистологического исследования в яичнике отмечен рост опухолевой ткани с наличием папиллярных структур, выстланных однорядным эпителием с участками пролиферации, формированием фолликулярных структур с наличием коллоидных масс. Гистологические препараты пересмотрены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: в пределах исследованного материала выявлены признаки струмы яичника.

В послеоперационном периоде девочка наблюдалась детским онкологом по месту жительства, регулярно проходила лабораторное и инструментальное обследование:

- онкомаркеры (альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, СА-125, HE-4) 1 раз в 4 мес;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза 1 раз в 4 мес;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением 1 раз в 6 мес.

По результатам лабораторного обследования уровни альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека оставались в норме, отмечено

некоторое повышение уровня СА-125 (до 17,9 нг/мл при норме до 15 нг/мл).

Спустя 8 мес динамического наблюдения на контрольной МРТ отмечена отрицательная динамика в виде повторного появления патологического новообразования в области правого яичника. При этом очагов отдаленного метастазирования по данным проведенной визуализации выявлено не было. Ребенок госпитализирован в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения дообследования и оперативного лечения.

Девочке выполнено обследование в объеме УЗИ малого таза, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением и МРТ брюшной полости и малого таза с контрастным усилением.

По данным УЗИ было подтверждено наличие образования малого таза: правый яичник представлен образованием размерами 40 × 34 × 38 мм, неоднородной структуры с гипо- и гиперэхогенным компонентом, с нечеткими, неровными контурами. Кровоток не усилен. Фолликулярный аппарат не визуализируется.

По данным МРТ патологии органов брюшной полости, забрюшинного пространства живота и таза, увеличенных лимфатических узлов выявлено не было. Очагов и инфильтративных изменений в легких, увеличенных лимфатических узлов средостения, корней легких и подмышечной области также не обнаружено.

Правый яичник в нижней части с дополнительным образованием с наличием солидного и кистозного компонентов, примерными размерами до 2,7 × 4,4 × 3,1 см (V = 19 см³). Отмечаются ограничение диффузии и умеренное накопление контрастного препарата в структуре образования. Значимо увеличенных лимфатических узлов таза не определяется.

В условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено хирургическое вмешательство: лапароскопия, аднексэктомия справа, удаление очагов брюшины, брюшной полости и полости малого таза. При ревизии брюшной полости выявлено, что полые и паренхиматозные органы визуально не изменены, спаечного процесса нет. Прозрачный серозный выпот желтоватого цвета в полости малого таза, объемом около 20 мл санирован и отправлен на цитологическое исследование. На париетальной брюшине передней брюшной стенки в подпупочной области, полости малого таза, локально в области Дугласова пространства, по передней стенке прямой кишки визуализировались множественные разнокалиберные гипervasкулярные очаги ярко-красного цвета, диаме-

тром от 1 до 25 мм (опухольевые отсевы?). По согласованию с детским онкологом все видимые очаги удалены. Опухоль удалена единым блоком. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Гистологически верифицирована злокачественная струма яичника (рисунок 1). Микроскопически основная часть ткани яичника замещена тканью альвеолярного вида – тиреоидными фолликулами с эозинофильным темным коллоидом (рисунок 2).

В исследованном материале отмечались признаки злокачественной струмы правого яичника (фолли-

Рисунок 1

Гистологическое исследование: опухоль отделена капсулой от струмы, × 100

Figure 1

Histological examination: the tumor is separated from the struma by a capsule, × 100

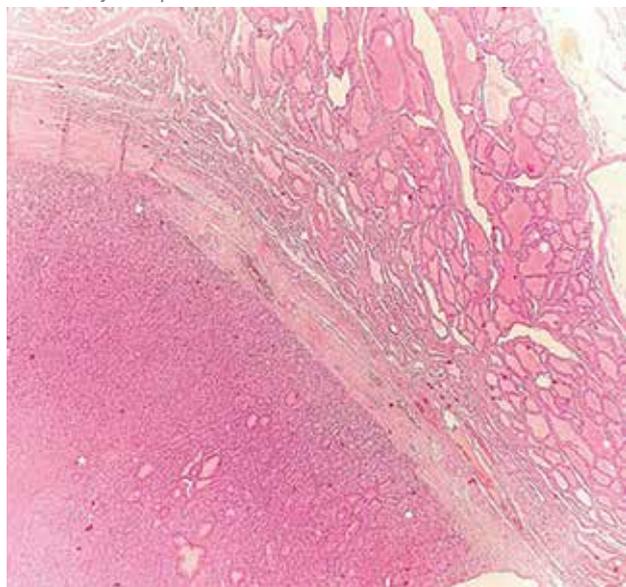
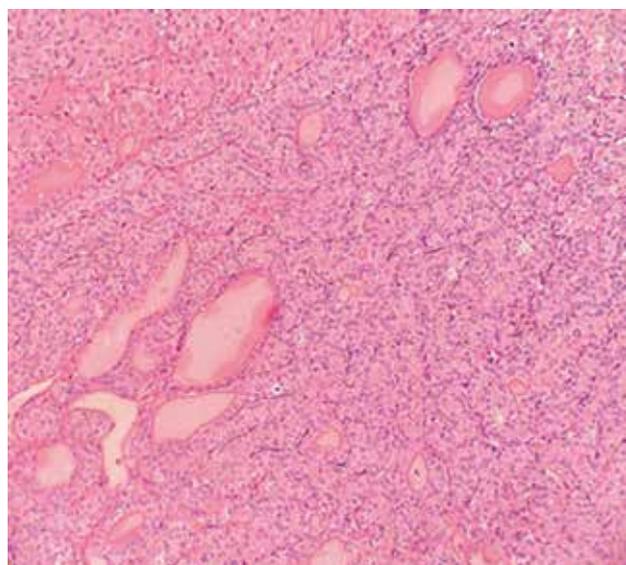


Рисунок 2

Гистологическое исследование: опухоль альвеолярного строения, × 200

Figure 2

Histological examination: the tumor of alveolar structure, × 200



кулярный вариант папиллярного рака – особая гистологическая форма папиллярного рака ЩЖ, образующая морфологическую картину фолликулов) с имплантационным метастатическим поражением брюшины малого таза. В краях резекции признаков опухолевого роста выявлено не было. Согласно цитологическому исследованию асцитической жидкости опухолевые клетки в смывах отсутствовали.

После получения результатов гистологического и цитологического исследований установлен окончательный диагноз «злокачественная струма правого яичника (фолликулярный вариант папиллярного рака) с имплантационным метастатическим поражением брюшины, стадия IIIС по FIGO».

Ребенку проведена адъювантная терапия в объеме тиреоидэктомии. По результатам гистологического исследования ткани ЩЖ признаков опухолевого роста не отмечено. Затем проведено 2 курса радиойодтерапии. В настоящий момент девочка находится под динамическим наблюдением (на момент написания статьи прошло 13 мес после хирургического удаления опухоли) без признаков рецидива заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эмбриогенез

Зачаток ЩЖ возникает между первым и вторым глоточными карманами у основания языка (рисунок 3). На третьей неделе беременности (20–24-й день) энтодермальные клетки примитивной части глотки пролиферируют, образуя дивертикул ЩЖ. Начиная с 5-й недели беременности дивертикул мигрирует каудально по средней линии, пересекая спереди подъязычную кость и хрящ гортани. Во время миграции ЩЖ сохраняет связь с языком через щитовидный проток. В начале эмбриогенеза зачаток ЩЖ полый, фолликулы образуются во время миграции. Разделение на правую и левую доли происходит на 5-й неделе беременности [6].

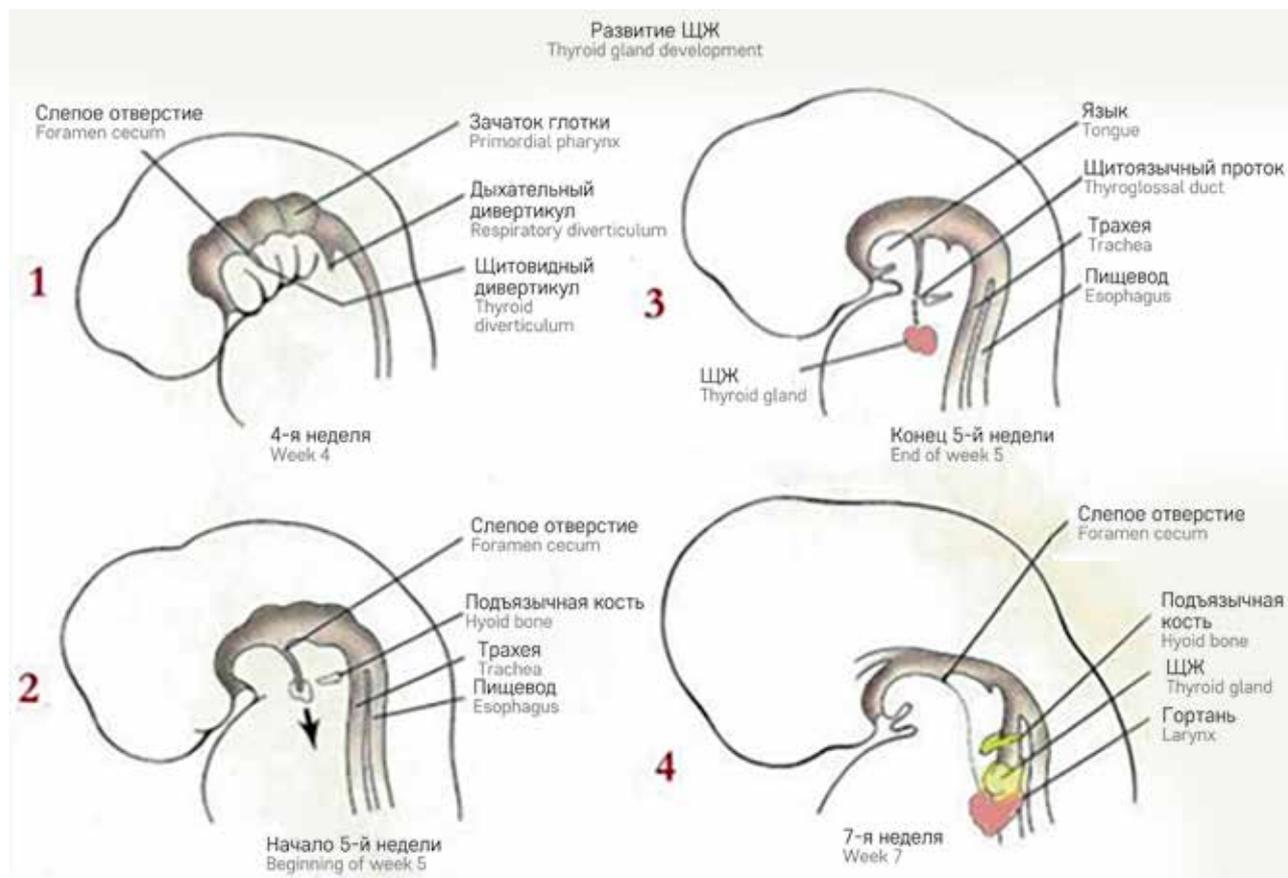
Функционирующая ткань ЩЖ в месте, отличном от ее нормального предтрахеального расположения, может быть обнаружена в различных локализациях по ходу миграции органа в эмбриональном периоде. По данным патологоанатомических исследований распространенность эктопированной ткани ЩЖ колеблется от 7 до 10% [7]. Большинство случаев эктопии ЩЖ диагностируют в первые три десятилетия жизни. Патология чаще встречается у женщин.

Клиническая картина

Наиболее часто ткань эктопированной ЩЖ встречается в области корня языка. Более редкие локализации – сублингвальная, интратрахеальная, субмандибулярная и латеральная шейная. Крайне

Рисунок 3
Миграция ЩЖ в эмбриогенезе

Figure 3
Thyroid gland migration during embryogenesis



редко встречается поддиафрагмальная локализация, включающая такие органы и анатомические структуры, как яичники, надпочечники, желчный пузырь, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка и брыжейка тонкой кишки. Ткань ЩЖ в яичниках, также известная как струма, развивается по механизму тератомы, содержащей ткань ЩЖ, которая микроскопически и биологически идентична нормальной ЩЖ. Средний возраст при постановке диагноза составляет 45 лет. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно: струма является случайной находкой при УЗИ. В более редких случаях оно может проявляться болью внизу живота, наличием пальпируемого образования или вагинальным кровотечением [8]. В продемонстрированном нами клиническом случае заболевание манифестировало острой абдоминальной болью.

Первичная злокачественная трансформация эктопированной ткани щитовидной железы

В большинстве случаев встречается фолликулярный тип карциномы ЩЖ, в то время как папиллярные формы составляют 23% [9]. Это соотношение отличается от соотношения гистологических типов опухолей нормально расположенной ЩЖ (в этом

случае преобладают папиллярные опухоли). В представленном клиническом случае у ребенка гистологически верифицирован фолликулярный вариант папиллярного рака.

Хотя молекулярные механизмы, участвующие в дисгенезии ЩЖ и дальнейшей малигнизации эктопированной ткани полностью не расшифрованы, исследования показали, что причиной могут быть мутации в регуляторных генах развивающейся ЩЖ. По данным De Felice и соавт., факторы *TITF-1(Nkx2-1)*, *Foxe1(TITF-2)* и *PAX-8* необходимы для морфогенеза и дифференцировки ЩЖ [10]. Мутации в этих генах могут быть связаны с аномальной миграцией ЩЖ. Тем не менее эти влияния продемонстрированы только на животных моделях, их воспроизводимость на людях в настоящий момент неясна.

Случаи струмы яичника в педиатрической популяции очень редки и встречаются реже, чем у взрослых пациентов. В литературе описано всего несколько случаев развития заболевания у пациентов младше 18 лет [11–13].

Так, в работе Iltar и соавт. представлен клинический случай девочки 14 лет, госпитализированной в стационар с абдоминальным болевым синдромом [14]. На компьютерной томографии выявлено обра-

зование малого таза. После удаления образования и гистологического исследования верифицирован диагноз доброкачественной струмы яичника.

Случай злокачественной трансформации опухоли описан в работе Alamdari и соавт. [15]. Заболевание у девочки 10 лет манифестировало тахикардией, при дообследовании был обнаружен сниженный уровень тиреотропного гормона. На сцинтиграфии выявлено избыточное накопление радиоизотопа в области правого яичника. После достижения эутиреоидного статуса девочка была прооперирована – выполнена правосторонняя овариэктомия. Гистологически был подтвержден диагноз злокачественно трансформированной струмы яичника (тератокарциномы).

Подходы к терапии

Основным методом лечения всех гистологических подтипов рака ЩЖ остается хирургическое вмешательство, однако у пациентов с отдаленными метастазами используется радиоiodтерапия [16]. Химиотерапия при папиллярном раке ЩЖ обладает низкой эффективностью, поэтому в случае радиорезистентности заболевания предпочтение отдается таргетной терапии препаратами левнатиниб или сорафениб [16]. В представленном клиническом случае в качестве адъювантной терапии было выбрано сочетание тиреоидэктомии с радиоiodтерапией в связи с наличием имплантационных метастазов.

Поскольку струма яичника является исключительно редким заболеванием, стандартные подходы к терапии этой патологии не разработаны [17]. В работе Ayhan и соавт. изучались 178 случаев струмы у взрослых пациентов с обсуждением различных опций лечения.

Объем первоначальной операции и необходимость адъювантной терапии злокачественной струмы остается предметом дискуссий. В литературе описаны как варианты консервативной хирургии в целях сохранения фертильности, так и радикальные операции. В исследовании Ayhan и соавт. не было различий в выживаемости пациентов, перенесших радикальную операцию, по сравнению с теми, кому

был предложен более консервативный подход (отношение рисков 1,81; p -уровень значимости 0,155, статистически незначимо) (таблица) [18].

Вариантами послеоперационного лечения являются тотальная тиреоидэктомия, радиоiodтерапия, тиреосупрессия, лучевая и химиотерапия.

В исследовании Hinshaw и соавт. предложена стратификация пациентов со злокачественной струмой [19]. Супрессия ЩЖ тироксином рассматривается как опция для опухолей низкого риска (опухоль, ограниченная только яичниками, менее 2 см, без гистологических признаков низкой дифференцировки). Тиреоидэктомия и радиоiodтерапия были рекомендованы для пациентов группы высокого риска (т. е. с опухолями, распространяющимися за пределы яичников или размерами более 2 см, или с гистологическими признаками низкой дифференцировки).

Выводы Ayhan и соавт. частично подтвердили данную теорию. Их результаты свидетельствуют о том, что послеоперационную тиреоидэктомию и радиоiodтерапию можно рассматривать при наличии неблагоприятных прогностических факторов, особенно в случае гистологической картины струмы, отличной от классического папиллярного типа. Именно гистологический тип являлся независимым прогностическим фактором. Тиреоидэктомия и радиоiodтерапия обеспечили преимущество в выживаемости без прогрессирования у 35% пациентов, перенесших консервативную операцию, хотя данные показатели не достигли статистической значимости (p -уровень значимости превысил 0,05) (таблица). Однако, по мнению авторов, послеоперационная тиреоидэктомия и радиоiodтерапия должны быть рассмотрены в случае консервативной хирургической тактики.

Выживаемость пациентов со струмой яичника

В анализ Egan и соавт. были включены 117 пациентов, основным фактором стратификации на группы риска было выбрано экстраовариальное распространение (extraovarian extension, EOE):

Таблица

Отношение рисков и p -уровень значимости выживаемости без прогрессирования в когортах пациентов, перенесших радикальную и консервативную операцию по поводу злокачественной струмы [18]

Table

Hazard ratios and p -values of progression-free survival in the cohorts of patients who underwent definitive or conservative surgeries for malignant struma ovarii [18]

Факторы, включенные в прогностическую модель Factors included in the prognostic model	Отношение рисков Hazard ratio	p -уровень значимости p -value
Гистологический тип (папиллярный vs другие) Histologic type (papillary vs others)	3,30 (1,1222–9,748)	0,03
Адъювантная терапия (только резекция первичного очага vs резекция первичного очага + тиреоидэктомия + радиоiodтерапия) Adjuvant therapy (primary lesion resection only vs primary lesion resection + thyroidectomy + radioactive iodine therapy)	0,384 (0,087–1,698)	0,207
Тип операции (двусторонняя аднексэктомия vs сохранение здорового яичника) Surgery type (bilateral vs unilateral adnexectomy)	1,81 (0,155–4,151)	0,155

ЕОЕ 1 – опухоли, ограниченные только яичником;
 ЕОЕ 2 – опухоли, ограниченные яичником, однако в процессе хирургического вмешательства произошел разрыв капсулы образования;
 ЕОЕ 3 – положительные тазовые смывы;
 ЕОЕ 4 – распространение за пределы яичника, на другие органы таза.

Новообразованиями высокого риска считались опухоли с категорией ЕОЕ 3 и 4 или с метастазами в лимфатические узлы, или с отдаленными метастазами, или нерадикально удаленные (с положительным краем опухолевой резекции) [20].

К опухолям промежуточного риска относились опухоли ЕОЕ 2 или с лимфоваскулярной инвазией, или при размере опухоли более 4 см.

Опухоли низкого риска – это опухоли ЕОЕ 1, без лимфоваскулярной инвазии, менее 4 см.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов групп низкого и промежуточного риска составила 91%, пациентов группы высокого риска – 80% (медиана наблюдения – 44 мес). При этом только 30% пациентов группы высокого риска получали адъювантную радиоiodотерапию (это были преимущественно пациенты, прооперированные нерадикально, с категорией ЕОЕ 3 и 4, с метастазами в лимфатические узлы или с отдаленными метастазами). Таким образом, прогноз у пациентов со струмой яичника благоприятный.

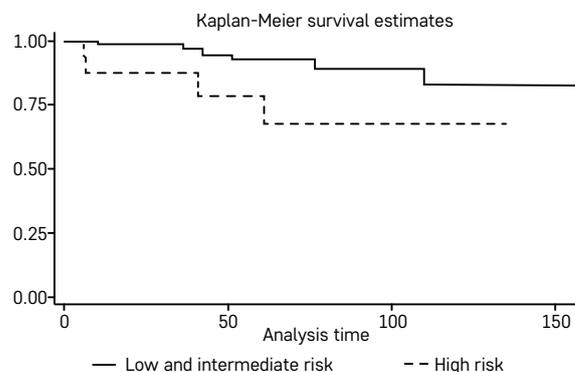
По мнению авторов, адъювантная радиоiodотерапия для пациентов группы высокого риска может улучшить общую выживаемость (рисунок 4) [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя струма яичника является исключительно редким заболеванием, особенно в популяции педиатрических пациентов, этот диагноз может встретиться в практике врача-детского хирурга или врача-детского гинеколога. Злокачественная трансформация эктопированной ткани ЩЖ отмечается в исключительных случаях, поэтому сложности для клинициста может вызвать выбор тактики терапии из-за отсут-

Рисунок 4
 Общая выживаемость пациентов со струмой яичника в зависимости от группы риска [20]
 Сплошной линией обозначены пациенты групп низкого и промежуточного риска, пунктирной линией – пациенты групп высокого риска

Figure 4
 The overall survival (OS) of patients with struma ovarii according to risk group [20]
 The solid line shows the OS for low and intermediate risk patients; the dotted line shows the OS for high risk patients



ствия единых протоколов лечения данного патологического состояния. Случай, представленный в данной статье, демонстрирует клинические особенности течения заболевания и выбранный вариант как хирургической тактики, так и адъювантного лечения струмы яичника. Также в работе представлен краткий обзор возможных подходов к терапии, описанных в зарубежной литературе. Необходимы дальнейшие исследования данной патологии для разработки протоколов лечения струмы яичника в педиатрической популяции пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-0899>

Литература / References

- Kim M.S., Kong Y.H., Lee D.Y. A Case of Subclinical Hypothyroidism with Lingual and Right Pretracheal Ectopic Thyroid. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (2): 148–50.
- Yoo S.C., Chang K.H., Lyu M.O., Chang S.J., Ryu H.S., Kim H.S. Clinical characteristics of struma ovarii. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 135–8.
- Ciccarelli A., Valdes-Socin H., Parma J., Khoo S.K., Schoumans J., Colao A., et al. Thyrotoxic adenoma followed by atypical hyperthyroidism due to struma ovarii: clinical and genetic studies. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 431–7.
- Robboy S.J., Shaco-Levy R., Peng R.Y., Snyder M.J., Donahue J., Bentley R.C., et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 405–22.
- Young R.H. New and unusual aspects of ovarian germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (12): 1210–24.

6. Rosen R.D., Sapra A. Embryology, thyroid. In: StatPearls Knowledge Base; 2019.
7. Sauk J.J. Ectopic lingual thyroid. *J Pathol* 1970; 102: 239–45.
8. Zalel Y., Seidman D.S., Oren M., Achiron R., Gotlieb W., Mashiach S., Goldenberg M. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 857–61.
9. Ibrahim N.A., Fadeyibi I.O. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones* 2011; 10: 261–9.
10. De Felice M., Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25 (5): 722–46.
11. Moayerifar M., Koohmanaee S., Nakhochari A.M., Rad A.H., Dalili S. Malignant struma ovarii in an 11-year-old girl. *J Pediatr Surg Case Rep* 2018; 29: 1–4.
12. Ezon I., Zilbert N., Pinkney L., Wei J.-J., Malik R., Nadler E.P. A large struma ovarii tumor removed via laparoscopy in a 16-year-old adolescent. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (8): e19–22.
13. Makani S., Kim W., Gaba A.R. Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94 (3): 835–9.
14. Iltar E., Ureyen I., Toptas T., Savas M., Çekiç S., Uysal A. A Rare Case: Struma Ovarii in a 14-Year-Old Girl. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018; 7 (1): 134–6.
15. Alamdari M.I., Habibzadeh A., Pakrouy H., Chaichi P., Sheidaei S. An unusual presentation of a papillary thyroid carcinoma in the struma ovarii in a 10 year-old girl: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 51: 218–20.
16. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2021; 11 (3s2-1): 91–106. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-06 [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Practical guidelines for the treatment of malignant head and neck tumors. *Malignant tumors* 2021; 11 (3s2-1): 91–106. (In Russ.)].
17. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор. Ру* 2015; 10 (111): 6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunsky A.I., Novichkova G.A. Principles and Tools of Evidence-Based Medicine in Pediatric Hematology/Oncology *Doctor.Ru* 2015; 10 (111): 6–13. (In Russ.)].
18. Ayhan S., Kilic F., Ersak B., Aytakin O., Akar S., Turkmen O., et al. Malignant struma ovarii: From case to analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47 (9): 3339–51.
19. Hinshaw H.D., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaiye A.B. Malignant transformation of a mature cystic ovarian teratoma into thyroid carcinoma, mucinous adenocarcinoma, and strumal carcinoid: a case report and literature review. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012; 2012: 269489.
20. Egan C., Stefanova D., Thiesmeyer J.W., Joo Lee Y., Greenberg J., Beninato T., et al. Proposed risk stratification and patterns of radioactive iodine therapy in malignant struma ovarii. *Thyroid* 2022; 32 (9): 1101–8.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.01.2025
Принята к печати 26.02.2025



EDN: COLCUB

Контактная информация:

Итов Альберт Баширович,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории цитогенетики
и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: albert.itov@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

Внутренние тандемные дубликации в гене *FLT3* при остром миелоидном лейкозе: механизм образования и клиническое значение

А.Б. Итов^{1,2}, Ю.В. Ольшанская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В настоящем обзоре показаны строение гена *FLT3* и принцип работы кодируемого геном белка *FLT3*, детализированы молекулярные механизмы образования внутренних тандемных дубликаций в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD), а также представлены подробная структура и локализация тандемных повторов в гене *FLT3*. Кроме того, описаны современные методы диагностики *FLT3*-ITD: фрагментный анализ, который дает возможность оценить аллельную нагрузку, и высокопроизводительное секвенирование, позволяющее изучить характер дублицированных фрагментов и локализацию тандемных повторов. В статье представлены данные последних работ, посвященных клиническому значению *FLT3*-ITD при остром миелоидном лейкозе с нормальным кариотипом и при сочетании *FLT3*-ITD с рекуррентными цитогенетическими абберациями, а также изложены результаты исследований, показывающие влияние характера дублицированных фрагментов и места вставки *FLT3*-ITD на показатели выживаемости. Описаны основные типы *FLT3*-ингибиторов, механизм их действия и клиническая эффективность. Представлены современные возможности мониторинга *FLT3*-ITD и его практическая значимость для прогнозирования исхода острого миелоидного лейкоза.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *FLT3*-ITD, структура *FLT3*-ITD, диагностика, мониторинг

Итов А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 188–98.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 29.01.2025
Accepted 26.02.2025

FLT3 internal tandem duplications in acute myeloid leukemia: mechanism of formation and clinical significance

A.B. Itov^{1,2}, Yu.V. Olshanskaya¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This review presents the *FLT3* gene structure and the working principle of the *FLT3* protein coded by the gene, details the molecular mechanisms of *FLT3* internal tandem duplication formation, the detailed structure and localization of tandem duplications in the *FLT3* gene. Modern methods of *FLT3*-ITD diagnosis are described: fragment analysis, which provides an opportunity to estimate the allelic ratio, and next-generation sequencing, which allows for the study of the character of duplicated fragments and the localization of tandem duplications. This work presents the results of recent studies on the clinical significance of *FLT3*-ITD in acute myeloid leukemia with a normal karyotype and in the combination of *FLT3*-ITD with recurrent cytogenetic aberrations, as well as the results of studies showing the influence of the character of duplicated fragments and the location of *FLT3*-ITD insertion on survival rates. The main types of *FLT3*-inhibitors, their mechanism of action and clinical efficacy are described. Modern possibilities of *FLT3*-ITD monitoring and its practical significance for predicting the outcome of acute myeloid leukemia are presented.

Key words: acute myeloid leukemia, *FLT3*-ITD, *FLT3*-ITD structure, diagnosis, monitoring

Itov A.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 188–98.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

Важную роль в развитии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) играют внутренние тандемные дубликации (ITD) в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD). *FLT3*-ITD относятся к мутациям первого класса, приводят к конститутивной активации рецептора *FLT3*, что, в свою очередь, активирует нижележащие сигнальные пути, включая PI3K/Akt и MAPK/ERK, и, как следствие, нарушает нормальное регулирование процессов апоптоза и усиливает пролиферацию ранних миелоидных клеток [1, 2]. *FLT3*-ITD встречаются у детей с частотой 15–20%, высоко ассоци-

ированы с нормальным кариотипом и часто являются единственным лейкемическим событием, имеющим прогностическое значение в этой группе ОМЛ. Однако субклонально *FLT3*-ITD может сочетаться и с рекуррентными транслокациями, давая опухолевым клеткам преимущество в пролиферации и выживании и ухудшая исход заболевания [3, 4]. В настоящем обзоре описаны механизмы образования тандемных повторов, методы их детекции и освещены последние исследования, описывающие клиническое значение *FLT3*-ITD для пациентов с ОМЛ.

Строение гена *FLT3*

Человеческий ген *FLT3* локализован в хромосоме 13 в регионе 13q12.2., имеет длину 97 кБ и состоит из 24 экзонов. Кодированный белок имеет доменное строение и включает в себя внеклеточную и внутриклеточную части (рисунок 1). Внеклеточная часть белка начинается с NH₂-концевого сигнального пептида (SP; экзон 1, 26 пар оснований), за которым следуют 5 иммуноглобулиноподобных доменов (Ig-like domains; экзоны 2–12). Между внеклеточными и внутриклеточными областями белка расположен кодируемый экзон 13 трансмембранный домен. Внутриклеточная часть белка представлена прилегающим к мембране юстамембранным доменом, кодируемым экзон 14, большим функционально значимым тирозинкиназным доменом (TKD1 и TKD2; экзоны 15–23) и СООН-терминальным участком, занимающим 56 пар оснований (экзон 24). В результате сопряженной работы всех структурных компонентов гена синтезируется мембраносвязанная рецепторная тирозинкиназа III, которая включает в себя последовательность из 993 аминокислот. В процессе синтеза белок через специфические сайты связывания подвергается N-гликолизированию, и уже зрелая

гликолизированная форма встраивается в мембрану клетки [5, 6].

Регуляция активности белка *FLT3*

Кристаллическая структура белка *FLT3* показала, что его активность регулируется 3 основными структурными компонентами (рисунок 1): киназной складкой (области TKD1 и TKD2), петлей активации (область TKD2) и юстамембранным доменом. Киназная складка состоит из N-концевого и С-концевого лепестков. Они связаны гибким полипептидным участком, который позволяет им активно вращаться относительно друг друга. Однако в отсутствие лиганда N-концевая складка повернута относительно С-концевой. С-концевая часть прочно соединена с расположенной между Asp829–Phe830–Gly831 и Trp854–Met855–Ala856 петлей активации. В этой области располагается активный центр в виде нефосфорилированного остатка тирозина Y842, который при отсутствии лиганда плотно зажат между N- и С-долями киназной складки, что препятствует взаимодействию этого каталитического участка с молекулами АТФ [7–9].

Юстамембранный домен разделен на 3 структурных компонента: JM-B, JM-S и JM-Z и выступает в

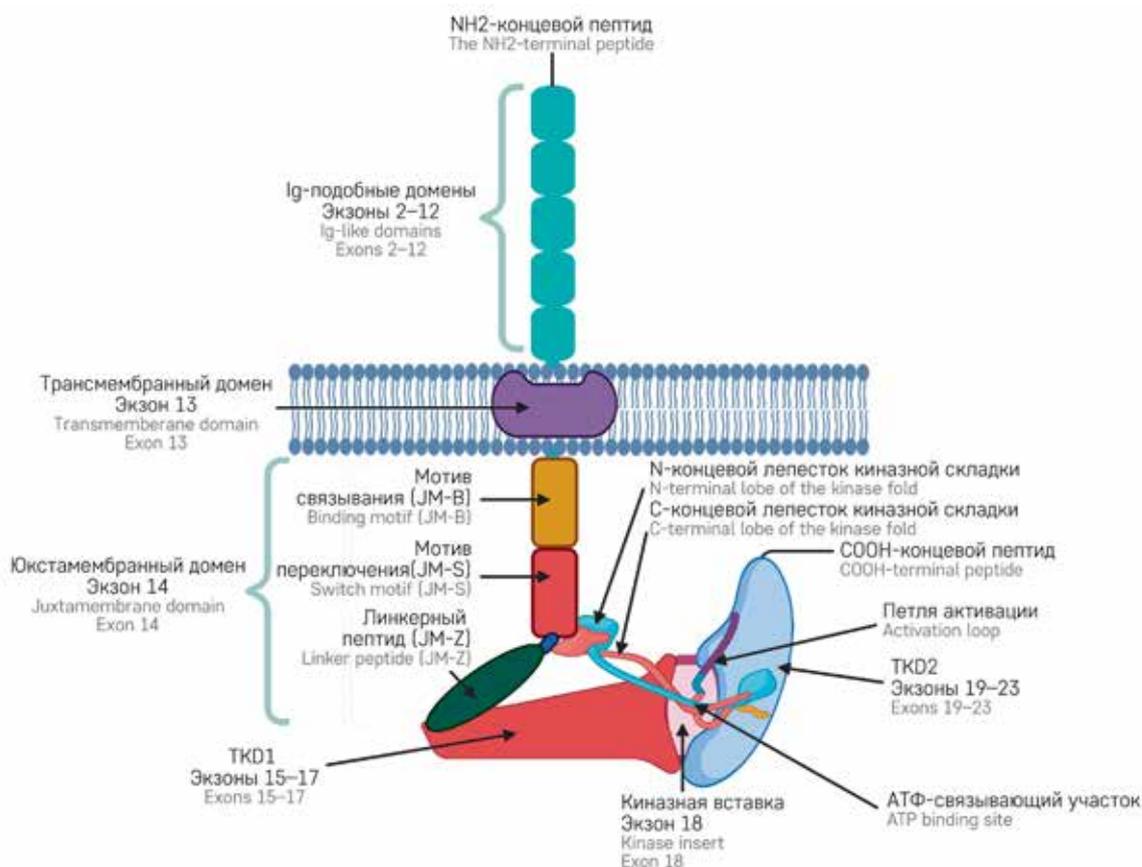
Рисунок 1

Строение гена *FLT3*
АТФ – аденозинтрифосфат

Figure 1

Structure of the *FLT3* gene

ATP – adenosine triphosphate; TKD – tyrosine kinase domain



качестве аутоингибирующего домена. JM-B содержит всего 7 остатков аминокислот Tyr572-Met578, при отсутствии лиганда спрятан в структуре белка, однако имеет прочную связь со всеми регулируемыми активными участками FLT3. Благодаря близкому расположению JM-B к N-концевой складке и прочной связи с ней через водородную связь с Glu661, блокируется вращение N-конца складки в сторону C-конца, что способствует стабилизации неактивной формы белка при отсутствии лиганда. JM-S включает в себя 14 аминокислотных остатков и расположен между областями JM-B и JM-Z юкстамембранного домена (Val579-Val592). JM-S имеет жесткое положение в структуре белка, ориентирован в сторону C-концевой петли и контактирует с ним через два остатка тирозина (Y589 и Y591), которые имеют дефосфорилированную форму в неактивном белке. Концевая часть юкстамембранного домена представлена JM-Z, состоящим из 11 аминокислот (Asp593-Trp603). JM-Z близко располагается к N-концевой киназной складке, регулирует правильное ориентирование JM-S относительно области C-концевой киназной складки. Это способствует разобщению двух концевых долей, сохраняя неактивное состояние белка при отсутствии лиганда [7–10].

Высокая экспрессия FLT3 и его лиганда наблюдается на ранних предшественниках гемопоэтических стволовых клеток [11]. N-концевая часть лиганда связывается с третьим внеклеточным иммуноглобулиноподобным доменом мембранного рецептора FLT3 и запускается каскад химических реакций, способствующих димеризации рецептора. Это приводит к консолидации внутриклеточных доменов мембранного рецептора и аутофосфорилированию ключевых аминокислотных остатков юкстамембранного домена (Y589 и Y591). Область переключения изменяет свое положение относительно C-конца киназной складки, вследствие чего меняется положение JM-B, и она не в состоянии войти в собственный сайт аутоингибирования. Это способствует вращению N-концевой части киназной складки в сторону C-конца и обнажению активного центра петли активации с последующим фосфорилированием остатка тирозина.

Тирозинкиназная активность рецептора способствует активации нижележащих сигнальных путей (фосфолипаза C, PI3K/AKT и MAPK/ERK) и вместе с другими факторами роста индуцирует пролиферацию и дифференцировку предшественников миелоидных и лимфоидных клеток. В зрелых клетках костного мозга экспрессия FLT3 исчезает, небольшая активность сохраняется лишь на поверхности моноцитов и дендритных клеток [9–11].

Механизм образования FLT3-ITD

Первую теорию возникновения tandemных повторов еще до открытия гена FLT3 предложили

W. Chia и соавт. [12], которые изучали аномально длинные фрагменты гена алкогольдегидрогеназы у дрожозофил. Было показано, что в основе дупликаций лежат двухцепочечный разрыв во время репликации ДНК и микрогомология расщепленной последовательности, из-за которой может быть смещение цепей ДНК при лигировании и как результат смещение репарации. В 1998 г. H. Kiyoi и соавт. [13] в процессе изучения структуры FLT3-ITD в когорте из 50 пациентов с ОМЛ предложили новую теорию, согласно которой FLT3-ITD возникает вследствие образования шпилькоподобной структуры из-за палиндромной последовательности в отстающей цепи во время репликации ДНК, что вызывает проскальзывание репликации и дублирование последовательности.

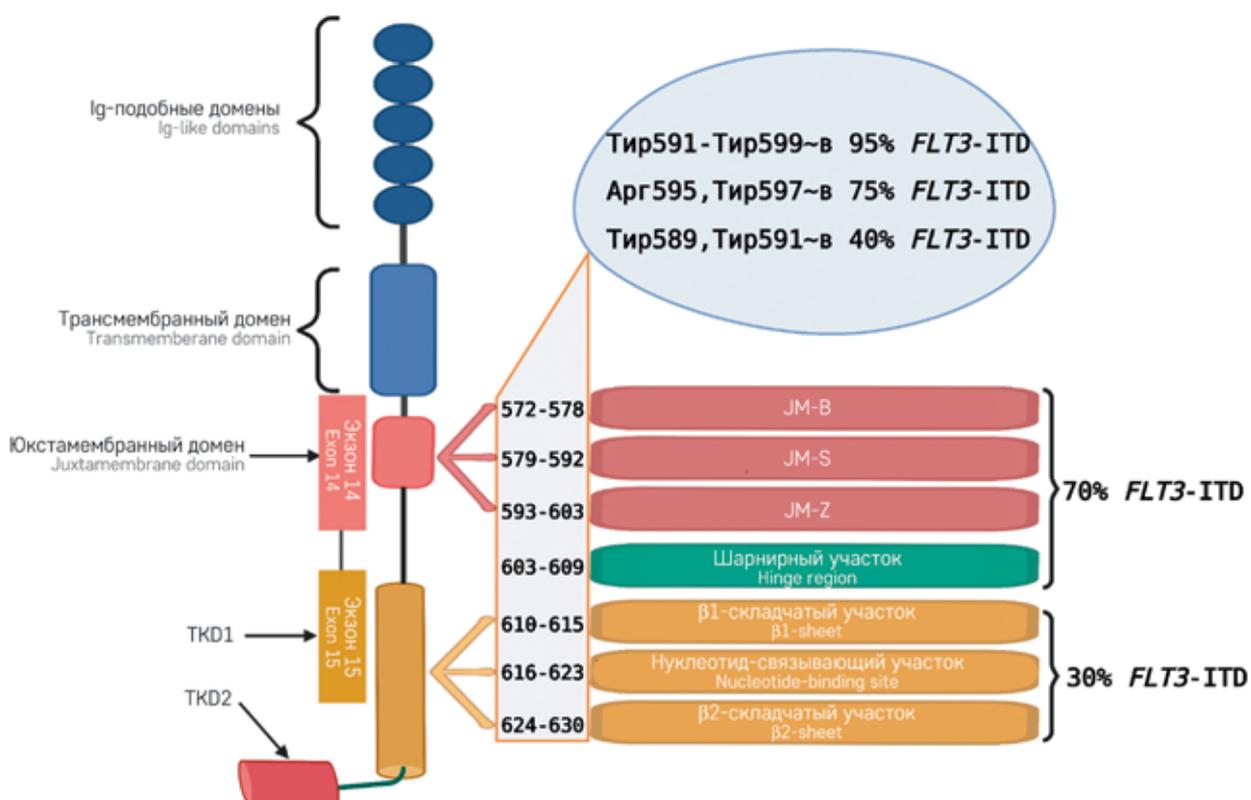
Структура и локализация FLT3-ITD, механизм нарушения аутоингибирования

FLT3-ITD по длине очень вариабельны, могут достигать 400 пар оснований и более, имеют прямую ориентацию (5'–3'), локализуются в экзонах 14–15 и всегда кратны трем, либо за счет точной дупликации нативной последовательности, либо за счет дополнительных внеклеточных нуклеотидов со стороны N-конца [14–16]. Большинство FLT3-ITD имеют локализацию в юкстамембранном домене (около 70%), в частности в JM-Z, рядом с шарнирным участком (рисунки 2). Это способствует внеклеточным конформационным изменениям, которые ведут к димеризации рецептора без участия лиганда и аутофосфорилированию остатков тирозина в JM-S, из-за чего JM-S сдвигается к C-концу киназной складки, смещая JM-B, нивелируя аутоингибирующий эффект последнего. Это усиливает активацию нижележащих сигнальных путей и способствует снижению активности регуляторов транскрипции [8, 17, 18]. Около 30% вставок локализуются в TKD1 (beta-sheet TKD1). В этом случае конститутивная активация рецептора связана, по всей видимости, со вторичными изменениями в аутоингибирующем домене [19].

Структура FLT3-ITD, как и локализация в последовательности гена FLT3, хорошо изучена в когорте взрослых пациентов (рисунки 2). Показано, что самым часто дублируемым участком является последовательность аминокислот Y591–Y599 (YVDFREY EY) [20, 21]. Часто дублируются непосредственно выступающие в качестве сайта связывания со STAT5 аминокислотные остатки Y589 и Y591 (около 40% дупликаций). Анализ частоты встречаемости в дупликациях отдельных аминокислот показал, что чаще всего дублируются R595 (77%), Y597 (74%), F594 (73%), E596 (73%) [20]. Путем мутагенеза *in vitro* S. Vempati и соавт. [20] создали FLT3-ITD с наиболее часто дублируемыми аминокислотными остатками (R595/E596/Y597) и показали их важную роль

Рисунок 2
Локализация и структура *FLT3*-ITD в последовательности гена *FLT3*

Figure 2
Localization and structure of *FLT3*-ITD in the *FLT3* gene sequence



в лиганд-независимой активации рецептора. В этом же эксперименте была исследована активность рецептора с дупликациями за пределами Y591–Y599. Активирующий потенциал таких tandemных повторов оказался ниже, чем при дупликациях в областях JM-S и JM-Z.

Крайне мало исследований, описывающих локализацию и структуру *FLT3*-ITD в педиатрической когорте. S. Meshinchi и соавт. из Мюнхенского университета [22] было показано, что у детей, как и у взрослых, большинство дупликаций расположены в экзоне 14 и лишь у 5 пациентов дупликации начались в интроне 14 и доходили до экзона 15. Чаще всего дублировались аминокислотные остатки Y591–Y597, а активаторы STAT5 (Y589, Y591) встречались в 31% tandemных повторов. Самой дублируемой аминокислотой, как и у взрослых, оказалась Y597 (86%). Однако S. Meshinchi и соавт. полагают, что дупликация Y597 не имеет решающего значения для нарушения аутоингибирования, поскольку согласно кристаллической структуре она располагается в активном центре белка FLT3.

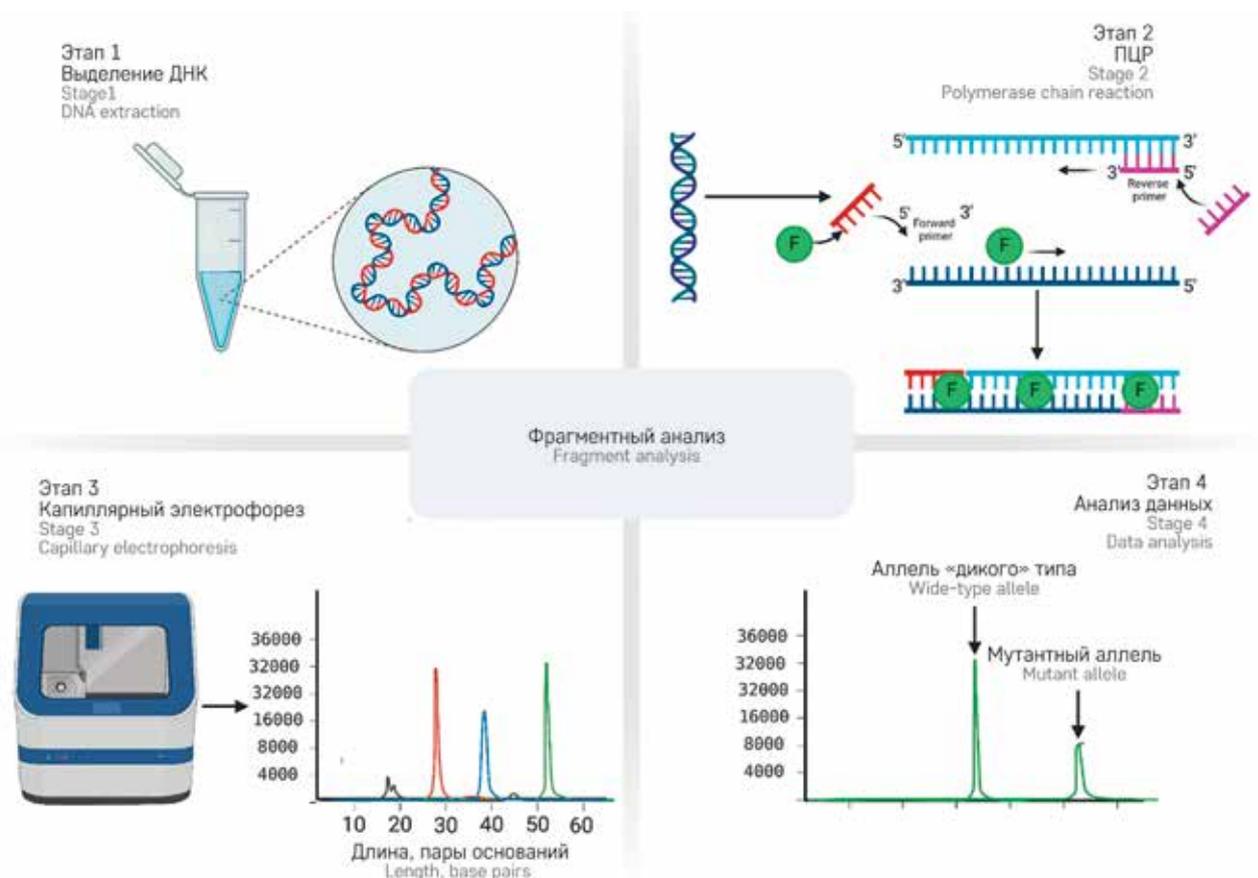
Современные методы детекции *FLT3*-ITD

Детекция *FLT3*-ITD является обычной рутинной диагностической практикой для пациентов с ОМЛ

ввиду их важного прогностического значения и возможности таргетной терапии [23]. В настоящее время «золотым стандартом» детекции *FLT3*-ITD выступает анализ длины фрагментов полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью капиллярного электрофореза (рисунок 3). Преимуществами этого метода являются быстрота получения результатов, высокая чувствительность (более 1%), специфичность [24] и возможность оценить аллельное соотношение (Allele Ratio, AR), которое представляет собой отношение площади мутантного аллеля к аллелю «дикого» типа (*FLT3*-ITD/*FLT3*-WT) [23, 25–27]. Для проведения ПЦР подбираются праймеры, комплементарные экзонам 14, 15 гена *FLT3*, 5'-конец которого мечен флуоресцентным красителем. После проведения ПЦР полученный продукт в ходе капиллярного гель-электрофореза разделяется по соотношению заряд/масса и разделенные фрагменты, двигаясь по капиллярам прибора, пересекают оптический лазер, который возбуждает флуоресценцию меченых концов ДНК-фрагментов. Это свечение улавливает, регистрирует и разделяет по спектру камера прибора с зарядовой связью. Далее камера конвертирует эти данные в цифровые значения и сохраняет полученные файлы в формате, совместимом с программным обеспечением, использу-

Рисунок 3
Этапы фрагментного анализа

Figure 3
Stages of fragment analysis



емым для анализа. Программа для анализа данных позволяет оценить количество, длину и аллельную нагрузку *FLT3*-ITD. Все ампликоны, которые по длине больше чем «дикий» тип, считаются положительными по *FLT3*-ITD.

Минусами метода являются невозможность провести всестороннее изучение мутационного статуса пациентов с ОМЛ в рамках одной диагностической процедуры и невозможность исследовать структуру и локализацию вставки *FLT3*-ITD.

Создание новых биоинформатических инструментов и алгоритмов позволяет эффективно обнаруживать *FLT3*-ITD с использованием данных высокопроизводительного секвенирования (ВПС) (рисунки 4). Эти алгоритмы можно разделить на две большие группы по стратегии выявления крупных инсерций/делеций/дупликаций:

- в первую группу входят алгоритмы Pindel, ITDseek, getITD, ScanITD и FLT3_ITD_ext [24, 28–31], которые вначале выравнивают первичные NGS-данные на эталонный геном человека, формируя BAM-файл. Затем из BAM-файла извлекаются несоответствующие исходной последовательности прочтения с указанием координат начала и конца вставки в последовательности генома;

- во вторую группу входят алгоритмы BreakMer, ITDetector и ITD assembler [32–34], которые вначале выявляют повторяющиеся прочтения в исходных данных ВПС и собранные фрагменты выравнивают по эталонному геному человека и находят точные координаты вставки.

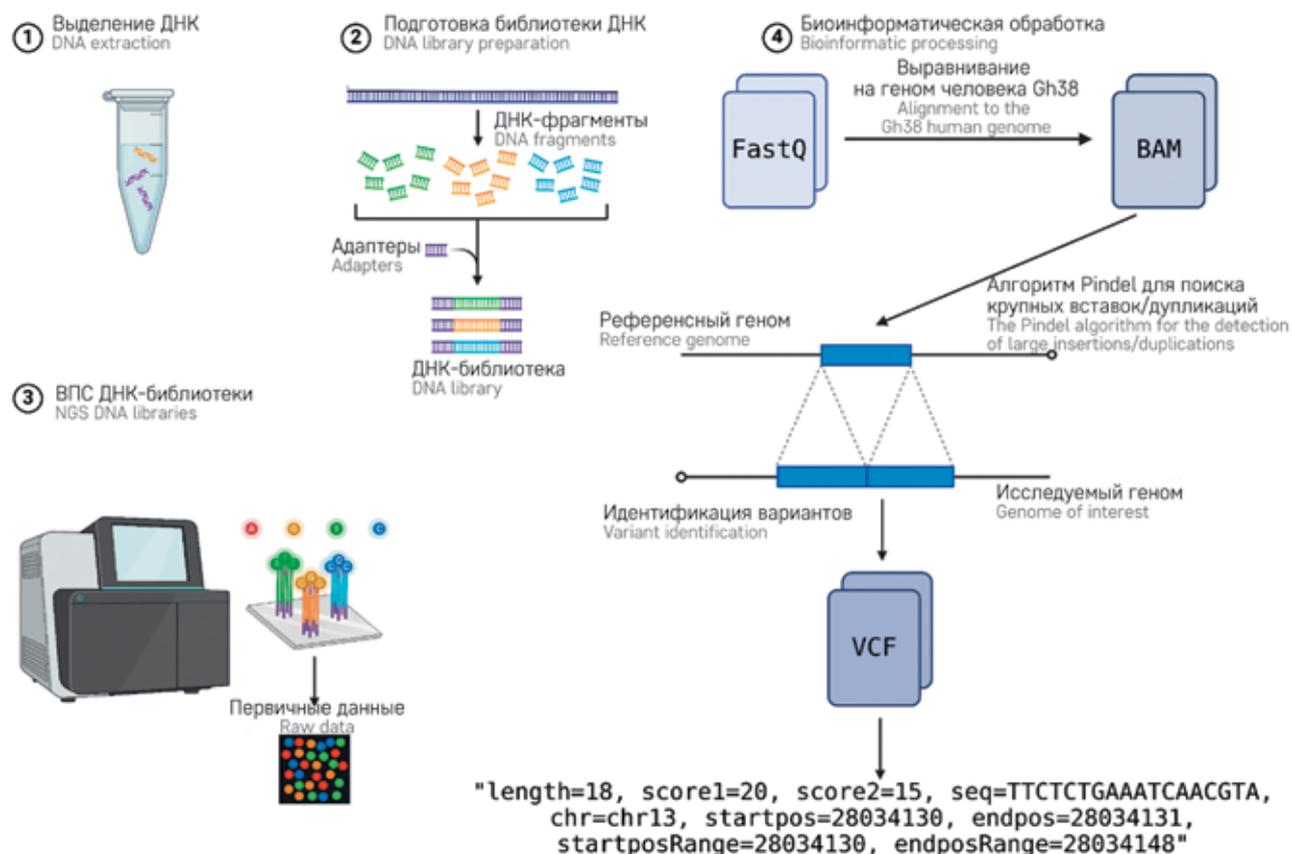
Преимуществами методов детекции с использованием данных ВПС являются [28] высокая чувствительность (более 5%), специфичность (100%), возможность исследовать структуру и локализацию *FLT3*-ITD. К минусам относят сложность установки сторонних программ, необходимых для нормальной работы используемых платформ и невозможность обнаружения сложных дупликаций (дупликации с крупными инделами и/или рассредоточенные дупликации).

Особенности острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD у детей

FLT3-ITD у детей встречается с частотой 15–20% [3, 4, 35]. Они характерны для детей более старшего возраста [36, 37], коррелируют с повышенным числом лейкоцитов, высоким процентом бластных клеток в периферической крови и костном мозге [36–38]. Морфологически в соответствии с FAB-классифи-

Рисунок 4
Этапы детекции *FLT3*-ITD методом ВПС

Figure 4
Stages of *FLT3*-ITD detection by next-generation sequencing (NGS)



кацией ОМЛ с *FLT3*-ITD представлены в основном острым миеломоноцитарным лейкозом (M4), острым миеломонобластным лейкозом без дифференцировки (M5a) и острым миеломонобластным лейкозом с дифференцировкой (M5b), а при остром эритроидном лейкозе (M6) и мегакариоцитарном лейкозе наблюдаются очень редко [16, 38]. Это объясняется существенной ролью белка *FLT3* в дифференцировке клеток моноцитарного ряда [39].

FLT3-ITD является самым частым генетическим событием у пациентов с ОМЛ с нормальным кариотипом встречается в 30–35% случаев [40, 41]. Также *FLT3*-ITD могут сочетаться с целым рядом цитогенетических aberrаций. В частности, 80% случаев ОМЛ с $t(5;11)(q35;p15.4)/NUP98::NSD1$ [42] и 40–50% случаев $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214$ сочетаются с *FLT3*-ITD [43]. Около трети случаев ОМЛ с трисомией хромосомы 8 в качестве единственной цитогенетической аномалии также сопровождается *FLT3*-ITD [44]. Молекулярно-генетически наиболее частыми повторяющимися событиями при ОМЛ с *FLT3*-ITD являются мутации в генах *NPM1* и *WT1*, реже сочетаются с вариантами в генах, ответственных за сигнальные пути и эпигенетическую модификацию [45, 46].

FLT3-ITD при ОМЛ у детей, как и у взрослых, является независимым фактором неблагоприятного прогноза. Первое большое исследование, описывающее показатели выживаемости детей с ОМЛ, было опубликовано С.М. Zwaan и соавт. [47] в 2003 г., они, проанализировав когорту пациентов в возрасте 0–18 лет, получавших терапию по протоколам BFM-AML 1987, 1993, 1998 (немецкая исследовательская группа) и DCLSG ANLL 1987 и 1994 (голландская исследовательская группа по детской лейкемии), показали, что *FLT3*-ITD цитогенетически был высоко ассоциирован с нормальным кариотипом, отличался низким процентом ремиссии после индукционной терапии (70% против 88% при *FLT3*-WT; $p = 0,01$), худшими показателями 5-летней безрецидивной (БРВ) (29% против 46% при *FLT3*-WT; $p = 0,0046$) и общей (ОВ) (32% против 58% у *FLT3*-WT; $p = 0,037$) выживаемости. В дальнейшем S. Meshinchi и соавт. [41] изучили результаты терапии большой когорты детей с ОМЛ ($n = 630$), получавших лечение по протоколам CCG-2941 и CCG-2961, и показали, что 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у детей с *FLT3*-ITD была ниже, чем у пациентов с *FLT3*-WT (31% против 55%; $p < 0,001$), а у пациентов с *FLT3*-ITD с $AR > 0,4$ по сравнению с группой с *FLT3*-WT ниже

показатели ОБ (19% против 54%; $p = 0,001$) и выше риск развития рецидива в течение 4 лет после достижения ремиссии (83% и 43% соответственно; $p < 0,001$). М.К. Herlin и соавт. [40] показали, что хоть *FLT3-ITD* и является фактором неблагоприятного прогноза, пациенты, у которых наблюдаются мутации в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с $AR < 0,5$, имеют лучшие показатели БСВ по сравнению с группой с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с $AR > 0,5$ (85% и 69% соответственно; $p = 0,025$). На основании этих исследований во многих протоколах лечения детского ОМЛ при стратификации на группы риска пациентов с нормальным кариотипом стали учитывать *FLT3-ITD* и статус гена *NPM1*. Пациентов с *FLT3-ITD* без мутаций в *NPM1* независимо от аллельной нагрузки и пациентов с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с $AR > 0,5$ стали включать в группу высокого риска, тогда как пациенты с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с $AR < 0,5$ стратифицировались в группу промежуточного риска. Однако в более поздних исследованиях М. Sakaguchi и соавт. [48] показали, что нормальный кариотип с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с низким AR не был связан с благоприятным исходом (ОБ составила всего 41,3%), а проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой клинико-гематологической ремиссии всем *FLT3-ITD*-положительным пациентам значительно улучшало исход заболевания. Схожие результаты клинической эффективности ТГСК независимо от соотношения аллелей *FLT3-ITD* и статуса *NPM1* показали В. Ogan и соавт. [49] с использованием многофакторных регрессионных моделей.

Помимо нормального кариотипа *FLT3-ITD* часто сочетается с повторяющимися абберациями и в случае их сочетания с основной стратифицирующей перестройкой группа риска определяется в соответствии с основным маркером. При сочетании *FLT3-ITD* с маркером неопределенного риска пациент всегда относится к группе высокого риска. В своих недавних исследованиях К. Tarlock и соавт. [50] провели сравнение показателей выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими абберациями благоприятного (*NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*), промежуточного (все пациенты, не классифицированные в группы благоприятного и неблагоприятного риска) и неблагоприятного (*NUP98::NSD1*, *DEK::NUP214/t(6;9)*, *WT1*, *UBTF*) риска с и без *FLT3-ITD*, где показали, что БСВ не отличалась между пациентами благоприятной (65,1% у пациентов с *FLT3-ITD* и 64% у пациентов без *FLT3-ITD*; $p = 0,375$) и промежуточной (41,9% у пациентов с *FLT3-ITD* и 38,4% у пациентов без *FLT3-ITD*; $p = 0,230$) групп, тогда как у пациентов с маркерами неблагоприятного риска имелась тенденция к более низким значениям (22,2% и 29,7% соответственно;

$p = 0,065$). Однако S. Kayser и соавт. [51], изучая влияние *FLT3-ITD* в группе СBF-лейкозов показали, что *FLT3-ITD* может оказывать неблагоприятное влияние даже в группе пациентов с благоприятными маркерами. Согласно их наблюдениям, 4-летняя БРВ СBF-лейкозов с *FLT3-ITD* без трисомии 22 составила всего 38%, в связи с чем они предлагали более интенсивную терапию для таких пациентов и включение целевых ингибиторов тирозинкиназ. Н.С. Liu и соавт. [52] проводили многофакторный анализ результатов терапии пациентов с трисомией 8, который выявил, что наличие мутации *FLT3-ITD* – единственный фактор, который существенно ухудшает прогноз заболевания: относительный риск (ОР) 3,39; $p = 0,014$), а ТГСК в период первой ремиссии – ключевой фактор, благоприятно влияющий на исход заболевания (ОР 9,24; $p = 0,001$). Сочетание патогенных вариантов в гене *WT1* и *FLT3-ITD* также оказалось крайне неблагоприятным событием при ОМЛ. Об этом свидетельствуют недавние исследования В. Bhatnagar и соавт. [53], согласно которым у пациентов с мутациями в *WT1* в сочетании с *FLT3-ITD* по сравнению с группой с вариантами *WT1* и *FLT3-WT* более низкие показатели ОБ (медиана 0,7 года и 1,5 года соответственно; $p < 0,001$) и БСВ (медиана 0,2 года и 0,8 года соответственно; $p < 0,001$). Все эти наблюдения позволяют по-новому взглянуть на существующие подходы к стратификации и терапии ОМЛ с *FLT3-ITD*.

Значение длины, количества tandemных повторов и места вставки для выживаемости пациентов с *FLT3-ITD*

В исследованиях S. Meshinchi и соавт. [22] было показано, что у пациентов с короткими дупликациями (меньше 48 пар оснований) по сравнению с пациентами с длинными (больше 48 пар оснований) наблюдаются более высокие показатели ОБ (67% и 21% соответственно; $p = 0,006$) и БРВ (51% и 19% соответственно; $p = 0,035$). В этом же исследовании оценивалось значение количества tandemных повторов для результатов терапии, которое показало, что 5-летняя ОБ (30% у пациентов с 1 ITD и 31% у пациентов с более чем 1 ITD; $p = 0,52$) и частота рецидивов (70% и 69% соответственно; $p = 0,35$), статистически не отличалась. Позднее в работе R.E. Gale [54], где сравнивались клинические данные пациентов с *FLT3-ITD* в 4 группах в зависимости от длины tandemных повторов (группа 1: 15–27 пар оснований; группа 2: 30–45 пар оснований; группа 3: 48–63 пары оснований; группа 4: 66–213 пар оснований), было показано снижение процента достижения клинико-гематологической ремиссии после индукционной терапии по мере увеличения длины (90%, 92%, 88% и 76% соответственно; $p = 0,02$), но не было досто-

верных различий в показателях ОБ и БРВ. Отсутствие прогностического значения длины tandemных повторов было показано и в более поздних исследованиях [55], и такие противоречивые данные, по мнению авторов, говорят о том, что прогностическое значение, возможно, имеет не столько протяженность *FLT3*-ITD, сколько характер дублицированных фрагментов и их локализация.

Действительно, ряд исследований в когорте взрослых пациентов показал, что 30% дубликаций выходят за пределы юкстамембранного домена, локализуясь в beta-sheet TKD1. S. Kayser и соавт. [21] идентифицировали внеюкстамембранные tandemные повторы как неблагоприятный прогностический фактор достижения полной ремиссии (ОР 0,22; $p = 0,01$), БРВ (ОР 1,86; $p < 0,001$) и ОБ (ОР 1,59; $p = 0,008$). Эти наблюдения подтвердили M. Fischer и соавт. [56], показав, что дубликации в юкстамембранном домене имеют более высокую частоту полной ремиссии по сравнению с пациентами с *FLT3*-ITD, локализованными в TKD1 (86,4% против 57,1%; $p = 0,045$). Эти данные свидетельствуют о важности использования современных молекулярных методов, которые позволяют изучать локализацию и структуру *FLT3*-ITD.

FLT3-ингибиторы – прорыв в лечении острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD

Высокая частота встречаемости *FLT3*-ITD способствовала созданию лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на мутированный белок *FLT3* напрямую. Ингибиторы тирозинкиназ стали активно добавлять к стандартной химиотерапии

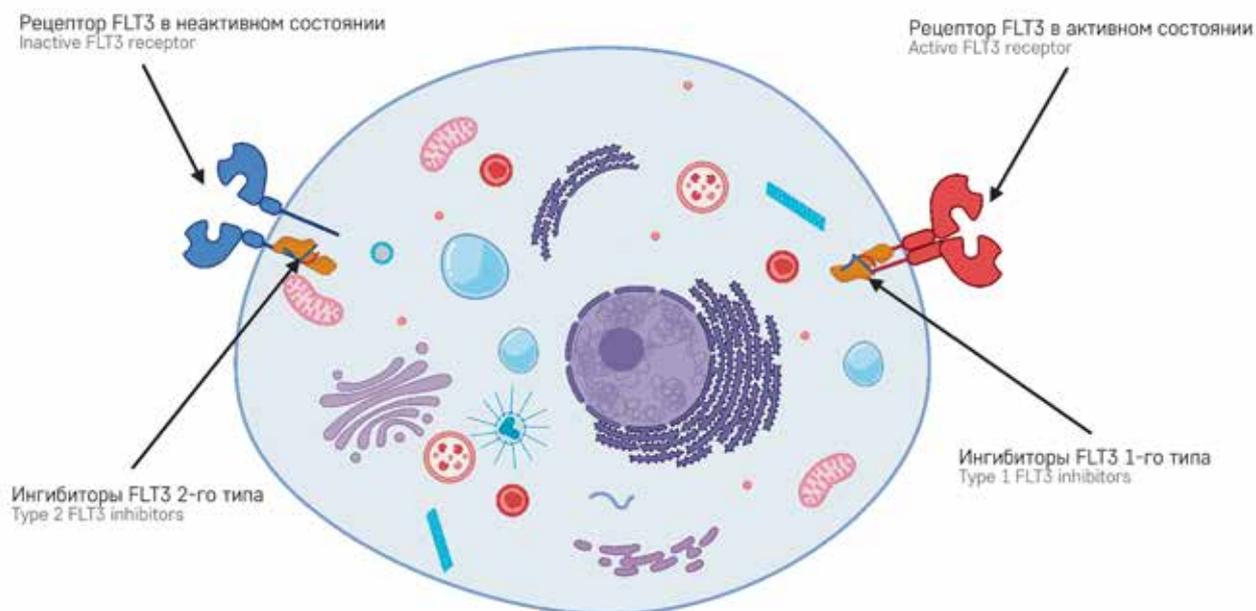
взрослым пациентам с впервые диагностированным ОМЛ с *FLT3*-ITD. Вначале появились панингибиторы, или ингибиторы первого поколения, – сунитиниб, сорафениб, мидостаурин, которые обладали ингибирующей активностью не только в отношении *FLT3*, но и других киназ: KIT, PDGFR, VEGFR, RAS/RAF JAK2. R.M. Stone и соавт. показали эффективность ингибиторов *FLT3*, продемонстрировав, что у пациентов, к стандартной терапии которых был добавлен мидостаурин, имели более высокие показатели БСВ по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (ОР 0,78; $p = 0,002$). Однако позднее было выявлено, что эти препараты довольно токсичны, что связано в первую очередь с их нецелевыми эффектами [57]. Это способствовало появлению более избирательных к *FLT3* ингибиторов нового (второго) поколения – квизартиниб, креноланиб и гилтеритиниб.

Принцип действия всех ингибиторов основан на взаимодействии с АТФ-связывающим участком петли активации гена *FLT3* и последующей его инактивации. И по механизму этого взаимодействия ингибиторы подразделяются на два типа (рисунк 5): ингибиторы 1-го типа (сунитиниб, мидостаурин, лестауртиниб, креноланиб и гилтеритиниб) связываются с ключевым участком рецептора только если он находится в активной конформации, тогда как ингибиторы 2-го типа умеют связываться только с конформационно неактивным рецептором [58].

Широкое применение *FLT3*-ингибиторов в дополнение к стандартной терапии стало настоящим прорывом, значительно улучшился исход ОМЛ с

Рисунок 5
Механизм действия на белок *FLT3* ингибиторов 1-го и 2-го типов

Figure 5
Mechanism of action of the type 1 and 2 *FLT3* inhibitors



FLT3-ITD [59, 60]. Это позволило включить *FLT3*-ITD в промежуточную группу риска в обновленной стратификации групп риска ОМЛ ELN2022.

Возможности и клиническое значение мониторинга *FLT3*-ITD на различных этапах терапии

FLT3-ITD являются субклональными, молекулярно нестабильными и вариабельными по локализации, в связи с чем долгое время ограничивалась возможность оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) *FLT3*-ITD [61]. Однако в последние годы стали широко использовать метод ВПС в качестве инструмента для оценки МОБ *FLT3*-ITD и результаты показывают, что обнаружение *FLT3*-ITD в ремиссии превосходит по прогностической ценности большинство клинических и молекулярных факторов риска. В частности, T. Grob и соавт. [62] показали, что персистенция *FLT3*-ITD в ремиссии заболевания связана с повышенным риском рецидива (75% против 33% у пациентов без МОБ *FLT3*-ITD; $p < 0,001$) и снижением ОВ (31% против 57%; $p < 0,001$). Позднее F.G. Rücker и соавт. [63] показали аналогичные результаты (46% против 26% соответственно; $p = 0,001$). Кроме того, по наблюдениям T. Grob и соавт. [62], достижение молекулярной ремиссии имеет важное прогностическое значение и перед ТГСК, поскольку было выявлено, что отсутствие молекулярной ремиссии перед транспланта-

цией значительно повышало риск развития рецидива (71% против 39% у пациентов без МОБ *FLT3*-ITD; $p < 0,001$). Эти наблюдения подчеркивают необходимость оценки статуса МОБ *FLT3*-ITD для своевременной модификации терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FLT3-ITD играют важную роль в развитии ОМЛ и являются неблагоприятным прогностическим фактором. Таргетная терапия, направленная на ингибирование *FLT3*, значительно улучшила результаты терапии ОМЛ с *FLT3*-ITD. Современные методы лабораторной диагностики позволяют проводить мониторинг *FLT3*-ITD и более точно оценивать риск развития неблагоприятных событий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Itov A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Литература / References

- DiNardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 348–55. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.348
- Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., Gaidzik V., Paschka P., Roberts N.D., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (23): 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
- Czogala M., Czogala W., Pawińska-Wąsikowska K., Książek T., Bukowska-Strakova K., Sikorska-Fic B., et al. Characteristics and Outcome of *FLT3*-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18): 4557. DOI: 10.3390/cancers15184557
- Meshinchi S., Appelbaum F.R. Structural and functional alterations of *FLT3* in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4263–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1123
- Maroc N., Rottapel R., Rosnet O., Marchetto S., Lavezzi C., Mannoni P., et al. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the *FLT3/FLK2* receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1993; 8 (4): 909–18.
- Lyman S.D., James L., Zappone J., Sleath P.R., Beckmann M.P., Bird T. Characterization of the protein encoded by the *flt3 (flk2)* receptor-like tyrosine kinase gene. *Oncogene* 1993; 8 (4): 815–22.
- Ke Y.Y., Singh V., Coumar M., Hsu Y.C., Wang W.C., Song J.-S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep* 2015; 5: 11702. DOI: 10.1038/srep11702
- Griffith J., Black J., Faerman C., Swenson L., Wynn M., Lu F., et al. The Structural Basis for Autoinhibition of *FLT3* by the Juxtamembrane Domain. *Mol Cell* 2004; 13 (Issue 2): 169–78. DOI: 10.1016/S1097-2765(03)00505-7
- Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V. *FLT3*-ITD and its current role in acute myeloid leukaemia. *Med Oncol* 2017; 34: 114. DOI: 10.1007/s12032-017-0970-x
- Chan P.M., Ilangumaran S., La Rose J., Chakrabarty A., Rottapel R. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (9): 3067–78.
- Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of *FLT3* in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100 (5): 1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492
- Chia W., Savakis C., Karp R., Pelham H., Ashburner M. Mutation of the *Adh* gene of *Drosophila melanogaster* containing an internal tandem duplication. *J Mol Biol* 1985; 186 (4): 679–88. DOI: 10.1016/0022-2836(85)90388-2
- Kiyoi H., Towatari M., Yokota S., Hamaguchi M., Ohno R., Saito H., Naoe T. Internal tandem duplication of the *FLT3* gene is a novel modal-

- ity of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 1998; 12: 1333–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401130
14. Nakao M., Yokota S., Iwai T., Kaneko H., Horiike S., Kashima K., et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10 (12): 1911–8.
 15. Levis M., Small D. *FLT3*: ITD does matter in leukemia. *Leukemia* 2003; 17 (9): 1738–52. DOI:10.1038/sj.leu.2403099
 16. Thiede C., Steudel C., Mohr B., Schächel M., Schäkel U., Platzbecker U., et al. Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99 (12): 4326–35. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4326
 17. Castaño-Bonilla T., Alonso-Dominguez J.M., Barragán E., Rodríguez-Veiga R., Sargas C., Gil C., et al. Prognostic significance of *FLT3*-ITD length in AML patients treated with intensive regimens. *Sci Rep* 2021; 11: 20745. DOI: 10.1038/s41598-021-00050-x
 18. Kiyoi H., Ohno R., Ueda R., Saito H., Naoe T. Mechanism of constitutive activation of *FLT3* with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain. *Oncogene* 2002; 21: 2555–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1205332
 19. Breitenbuecher F., Schnittger S., Grundler R., Markova B., Carius B., Brecht A., et al. Identification of a novel type of ITD mutations located in nonjuxtamembrane domains of the *FLT3* tyrosine kinase receptor. *Blood* 2009; 113 (17): 4074–7. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125476
 20. Vempati S., Reindl C., Kaza S.K., Kern R., Malamoussi T., Dugas M., et al. Arginine 595 is duplicated in patients with acute leukemias carrying internal tandem duplications of *FLT3* and modulates its transforming potential. *Blood* 2007; 110 (2): 686–94. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053181
 21. Kayser S., Schlenk R.F., Londono M.C., Breitenbuecher F., Wittke K., Du J., et al. Insertion of *FLT3* internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009; 114 (12): 2386–92. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209999
 22. Meshinchi S., Stirewalt D.L., Alonzo T.A., Boggon T.J., Gerbing R.B., Rocnik J.L., et al. Structural and numerical variation of *FLT3*/ITD in pediatric AML. *Blood* 2008; 111 (10): 4930–3. DOI: 10.1182/blood-2008-01-117770
 23. Sakaguchi M., Nakajima N., Yamaguchi H., Najima Y., Shono K., Marumo A., et al. The sensitivity of the *FLT3*-ITD detection method is an important consideration when diagnosing acute myeloid leukemia. *Leukemia Res Rep* 2020; 13: 100198. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100198
 24. Wang T.-Y., Yang R. ScanITD: detecting internal tandem duplication with robust variant allele frequency estimation. *Gigascience* 2020; 9: gaa089.
 25. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
 26. Kim Y., Lee G.D., Park J., Yoon J.H., Kim H.J., Min W.S., et al. Quantitative fragment analysis of *FLT3*-ITD efficiently identifying poor prognostic group with high mutant allele burden or long ITD length. *Blood Cancer J* 2015; 5 (8): e336. DOI: 10.1038/bcj.2015.61
 27. Murphy K.M., Levis M., Hafez M.J., Geiger T., Cooper L.C., Smith B.D., et al. Detection of *FLT3* internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn* 2003; 5 (2): 96–102. DOI: 10.1016/s1525-1578(10)60458-8
 28. Ye K., Schulz M.H., Long Q., A pweiler R., Ning Z. Pindel: a pattern growth approach to detect break points of large deletions and medium sized insertions from paired-end short reads. *Bioinformatics* 2009; 25 (Issue 21): 2865–71. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp394
 29. Au C.H., Wa A., Ho D.N., Chan T.L., Ma E.S.K. Clinical evaluation of panel testing by next-generation sequencing (NGS) for gene mutations in myeloid neoplasms. *Diagn Pathol* 2016; 11: 11.
 30. Blätte T.J., Schmalbrock L.K., Skambraks S., Lux S., Cocciardi S., Dolnik A., et al. getITD for *FLT3*-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia* 2019; 33: 2535–9.
 31. Tsai H.K., Brackett D.G., Szeto D., Frazier R., MacLeay A., Davineni P., et al. Targeted informatics for optimal detection, characterization, and quantification of *FLT3* internal tandem duplications across multiple next-generation sequencing platforms. *J Mol Diagn* 2020; 22: 1162–78.
 32. Abo R.P., Ducar M., Garcia E.P., Thorner A.R., Rojas-Rudilla V., Lin L., et al. BreakMer: detection of structural variation in targeted massively parallel sequencing data using kmers. *Nucleic Acids Res* 2014; 43: e19.
 33. Chiba K., Shiraishi Y., Nagata Y., Yoshida K., Imoto S., Ogawa S., Miyano S. Genomon ITDetector: a tool for somatic internal tandem duplication detection from cancer genome sequencing data. *Bioinformatics* 2014; 31: 116–8.
 34. Rustagi N., Hampton O.A., Li J., Xi L., Gibbs R.A., Plon S.E., et al. ITD assembler: an algorithm for internal tandem duplication discovery from short-read sequencing data. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 188.
 35. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E., Harrison G., Langabeer S.E., Bellon A.A., et al. The presence of a *FLT3* internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98 (6): 1752–9. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752
 36. Meshinchi S., Woods W.G., Stirewalt D.L., Sweetser D.A., Buckley J.D., Tjoa T.K., et al. Prevalence and prognostic significance of *Flt3* internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97 (1): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.1.89>
 37. Liang D.C., Shih L.Y., Hung I.J., Yang C.P., Chen S.H., Jaing T.H., et al. Clinical relevance of internal tandem duplication of the *FLT3* gene in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2002; 94: 3292–8. DOI: 10.1002/cncr.10598
 38. Kiyoi H., Naoe T., Nakano Y., Yokota S., Minami S., Miyawaki S., et al. Prognostic implication of *FLT3* and *N-RAS* gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 93: 3074–80.
 39. Gabbianelli M., Pelosi E., Montessoro E., Valtieri M., Luchetti L., Samoggia P., et al. Multi-level effects of *flt3* ligand on human hematopoiesis: expansion of putative stem cells and proliferation of granulomon-

- cytic progenitors/monocytic precursors. *Blood* 1995; 86 (5): 1661–70.
40. Herlin M.K., Yones S.A., Kjeldsen E., Holmfeldt L., Hasle H. What Is Abnormal in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia in Children? Analysis of the Mutational Landscape and Prognosis of the TARGET-AML Cohort. *Genes (Basel)* 2021; 12 (6): 792. DOI: 10.3390/genes12060792
 41. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of *FLT3* mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108 (12): 3654–61. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009233
 42. Wang J.W., Yu-Li, Yang X.G., Xu L.H. NUP98::NSD1 and FLT3/ITD co-expression is an independent predictor of poor prognosis in pediatric AML patients. *BMC Pediatr* 2024; 24 (1): 547. DOI: 10.1186/s12887-024-05007-3
 43. Potluri S., Kellaway S.G., Coleman D.J.L., Keane P., Imperato M.R., Assi S.A., et al. Gene regulation in t(6;9) *DEK::NUP214* Acute Myeloid Leukemia resembles that of *FLT3*-ITD/*NPM1* Acute Myeloid Leukemia but with an altered *HOX/MEIS* axis. *Leukemia* 2024; 38 (2): 403–7. DOI: 10.1038/s41375-023-02118-1
 44. Virtaneva K., Wright F.A., Tanner S.M., Yuan B., Lemon W.J., Caligiuri M.A., et al. Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with isolated trisomy 8 and normal cytogenetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (3): 1124–9. DOI: 10.1073/pnas.98.3.1124
 45. Falini B., Brunetti L., Sportoletti P., Martelli M.P. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside. *Blood* 2020; 136: 1707–21. DOI: 10.1182/blood.2019004226
 46. Toska E., Roberts S.G. Mechanisms of transcriptional regulation by WT1 (Wilms' tumour 1). *Biochem J* 2014; 461 (1): 15–32. DOI: 10.1042/BJ20131587
 47. Zwaan C.M., Meshinchi S., Radich J.P., Veerman A.J., Huismans D.R., Munske L., et al. *FLT3* internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102 (7): 2387–94. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3627
 48. Sakaguchi M., Yamaguchi H., Najima Y., Usuki K., Ueki T., Oh I., et al. Prognostic impact of low allelic ratio *FLT3*-ITD and *NPM1* mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018; 2 (20): 2744–54. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020305
 49. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., Chen H.C., de Lima M., Patel K., et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of *FLT3*-ITD Allelic Ratio in *FLT3*-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027
 50. Tarlock K., Gerbing R.B., Ries R.E., Smith J.L., Leonti A., Huang B.J., et al. Prognostic impact of cooccurring mutations in *FLT3*-ITD pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2024; 8 (9): 2094–103. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011980
 51. Kayser S., Kramer M., Martínez-Cuadrón D., Grenet J., Metzeler K.H., Sustkova Z., et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and *FLT3*-ITD: results from an international collaborative study. *Haematologica* 2022; 107 (4): 836–43. DOI: 10.3324/haematol.2021.278645
 52. Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L., Hua H., et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality. *Hematology* 2022; 27 (1): 565–74. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799
 53. Bhatnagar B., Kohlschmidt J., Orwick S.J., Buelow D.R., Fobare S., Oakes C.C., et al. Framework of clonal mutations concurrent with *WT1* mutations in adults with acute myeloid leukemia: Alliance for Clinical Trials in Oncology study. *Blood Adv* 2023; 7 (16): 4671–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010482
 54. Gale R.E., Green C., Allen C., Mead A.J., Burnett A.K., Hills R.K., et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111 (5): 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
 55. Corley E.M., Mustafa Ali M.K., Alharthy H., Kline K.A.F., Sewell D., Law J.Y., et al. Impact of *FLT3*-ITD Insertion Length on Outcomes in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study. *Biology (Basel)* 2022; 11 (6): 916. DOI: 10.3390/biology11060916
 56. Fischer M., Schnetzke U., Spies-Weissart B., Walther M., Fleischmann M., Hilgendorf I., et al. Impact of *FLT3*-ITD diversity on response to induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102 (4): e129–31. DOI: 10.3324/haematol.2016.157180
 57. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
 58. Weisberg E., Roesel J., Furet P., Bold G., Imbach P., Florsheimer A., et al. Antileukemic effects of novel first- and second-generation *FLT3* inhibitors: structure-affinity comparison. *Genes Cancer* 2010; 1: 1021–32.
 59. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W., Salih H.R., Wulf G., Salwender H., et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019; 133: 840–51.
 60. Altman J.K., Foran J.M., Pratz K.W., Trone D., Cortes J.E., Tallman M.S. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2018; 93: 213–21.
 61. Kottaridis P.D., Gale R.E., Langa-beer S.E., Frew M.E., Bowen D.T., Linch D.C. Studies of *FLT3* mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: Implications for the role of *FLT3* mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with *FLT3* inhibitors. *Blood* 2002; 100: 2393–8.
 62. Grob T., Sanders M.A., Vonk C.M., Kavelaars F.G., Rijken M., Hane-kamp D.W., et al. Prognostic Value of *FLT3*-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2023; 41 (4): 756–65. DOI: 10.1200/JCO.22.00715
 63. Rucker F.G., Bullinger L., Cocciardi S., Skambraks S., Luck T.J., Weber D., et al. Measurable residual disease monitoring in AML with *FLT3*-ITD treated with intensive chemotherapy plus midostaurin. *Blood Adv* 2024; 8 (23): 6067–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013758

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Современные представления о терапии классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Г.И. Шестопалов¹, Е.В. Волчков², Д.А. Евстратов², Н.В. Мякова²

¹Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

За последнее столетие классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) превратилась из фатального заболевания в один из самых излечимых видов рака. Педиатрические протоколы по лечению ЛХ созданы основными мировыми консорциумами: Детской онкологической группой (COG) и Европейской группой по лечению детской ЛХ (EuroNet-PHL) и уделяют основное внимание поиску подходов к ограничению показаний и уменьшению объемов лучевой терапии и доз химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать долгосрочную токсичность и стать причиной ранней летальности. В их основе лежат риск-адаптированные программы, основанные на раннем ответе на химиотерапию, что стало определяющим фактором для применения лучевой терапии. Ведущее место в стадировании заболевания и оценке ответа на терапию заняла позитронно-эмиссионная томография. Целью данного обзора является обобщение современных представлений о лечении детской классической ЛХ в соответствии с подходами консорциумов COG и EuroNet-PHL.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, химиотерапия, лучевая терапия, токсичность, выживаемость

Шестопалов Г.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 199–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Modern concepts in the treatment of classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents

G.I. Shestopalov¹, E.V. Volchkov², D.A. Evstratov², N.V. Myakova²

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Over the past century, classical Hodgkin lymphoma (HL) has evolved from a fatal disease to one of the most curable cancers. Treatment protocols for pediatric patients with HL have been developed by the world's major research consortia: the Children's Oncology Group (COG) and the European Network-Paediatric HL Study Group (EuroNet-PHL). Their efforts are devoted to identifying ways to reduce the indications for radiation therapy and to use smaller field sizes and reduced doses of radiation therapy as well as lower doses of chemotherapy with the aim to reduce early mortality and potential toxicity in the long term. These protocols rely on risk-adapted treatment programs based on early response to chemotherapy, which has become a determining factor for the use of radiotherapy. Positron emission tomography has taken a leading role in staging and evaluation of treatment response. The aim of this review is to summarize current understanding of pediatric classical HL treatment according to the approaches of the COG and EuroNet-PHL research consortia.

Key words: Hodgkin lymphoma, children, adolescents, positron emission tomography, chemotherapy, radiation therapy, toxicity, survival

Shestopalov G.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 199–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль, возникающая в результате нарушения дифференцировки и созревания В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла. Согласно данным 5-го издания классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей от 2022 г., ЛХ подразделяется на классическую (кЛХ), на долю которой приходится около 95% всех случаев, и нодулярную с лимфоидным преобладанием, составляющую 5% случаев [1].

ЛХ составляет 6,5% всех случаев злокачественных опухолей у детей [2]. Распределение дебюта заболевания по возрасту носит бимодальный характер с первым пиком в возрасте 15–29 лет и

вторым – в возрасте старше 55 лет [3]. Согласно данным регистров Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) и Cancer Incidence in Five Continents (CI5), охватывающих мировую популяцию, стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости ЛХ на 2020 г. составил 0,98 на 100 тыс. человек [4]. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute), на 2024 г. заболеваемость подростков в возрасте от 15 до 19 лет составила 31,2 случая на 1 млн в год. Дети в возрасте от 10 до 14 лет, от 5 до 9 лет и от 0 до 4 лет имеют приблизительно в 3, в 10 и в 30 раз более низкие показатели заболеваемости ЛХ соответственно, чем подростки [2].

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
 Поступила 17.02.2025
 Принята к печати 26.02.2025



EDN: EPAKZB

Контактная информация:

Шестопалов Глеб Игоревич,
 врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиала ФГБУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 Адрес: 119571, Москва,
 Ленинский проспект, 117, корп. 1
 E-mail: shestopalovgleb@yandex.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.02.2025

Accepted 26.02.2025

Correspondence:

Gleb I. Shestopalov,
 a hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
 Address: 117 bldg. 1, Leninsky prospekt, 119571, Moscow, Russia
 E-mail: shestopalovgleb@yandex.ru

Диагноз ЛХ можно поставить только при патологоанатомическом исследовании и идентификации злокачественных клеток Ходжкина и Рид-Штернберга на характерном реактивном клеточном фоне, представленном эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами, фибробластами, гистиоцитами, NK-клетками, неопухолевыми Т-/В-лимфоцитами и плазматическими клетками. При современных требованиях к верификации диагноза только эксцизионная биопсия может обеспечить адекватное для оценки гистоархитектоники количество материала, поскольку доля опухолевых клеток составляет от 1 до 10% всего объема поражения [5].

Наиболее частой мутацией, наблюдаемой примерно в 75% случаев кЛХ, является амплификация генов *PD-L1* и *PD-L2* в 9p24.1 [6, 7].

Стадирование и стратификация риска

Адекватное стадирование является ключевым этапом в терапии пациентов с ЛХ. Одной из первых систем стадирования была классификация Рея 1965 г., послужившая основой для общеизвестной системы, принятой в Энн-Арбор в 1971 г. [8]. В первую очередь она ориентировалась на анатомию и была схожа с системой стадирования TNM для солидных опухолей, разработанную Пьером Денуа в 1943–1952 гг. [9]. Улучшение диагностических возможностей (внедрение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии в диагностику кЛХ), выявление новых прогностических факторов и успехи полихимиотерапии позволили в 1988 г. модифицировать систему Энн-Арбор – так называемый Котсуолдский пересмотр, на сегодняшний день являющийся стандартом во взрослой и педиатрической практике.

В ходе пересмотра в классификацию были добавлены такие литеры стадирования, как А, В, Е и Х (таблица) [8, 10].

В 2011 г. в Лугано на Международной конференции по злокачественным лимфомам была разработана одноименная классификация. Ее нововведением стала интеграция позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в инициальное обследование пациентов с ЛХ и удаление литеры Х. В настоящее время данная классификация применяется преимущественно у взрослых пациентов [11].

Одной из последних инициатив по оптимизации критериев стадирования и ответа на терапию у детей стал консенсус SEARCH/CAYANL (Staging, Evaluation and Response Criteria Harmonization for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma), куда вошли эксперты из рабочих групп Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital), Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), Европейской группы по лечению детской ЛХ (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group, EuroNet-PHL) и Немецкой группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group). Результаты работы данного консенсуса нашли свое применение в соответствующих протоколах [12].

В качестве стандарта инициального обследования при ЛХ рекомендуется проведение ПЭТ с ¹⁸F-флуоридозоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), что было доказано при сравнении чувствительности ПЭТ/КТ с другими методами визуализации (КТ, МРТ, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия) [13]. Кроме этого, ПЭТ/КТ принадлежит ключевая роль в определении промежуточного ответа на терапию, что

Таблица
Классификация Энн-Арбор, Котсуолдский пересмотр [8]

Table
The Cotswolds modification of the Ann Arbor classification [8]

Стадия Stage	Описание Description
I	Поражение ограничено одной областью лимфатических узлов или одной структурой лимфоидной ткани (селезенкой, тимусом, кольцом Пирогова–Вальдейера) Involvement of one lymph node region or one lymphoid structure (spleen, thymus, Waldeyer's ring)
II	Поражение двух групп лимфатических узлов или более по одну сторону диафрагмы Involvement of two or more lymph node groups on one side of the diaphragm
III	Поражение двух или более групп лимфатических узлов или экстралимфатических органов по обе стороны диафрагмы Involvement of two or more lymph node groups or extra lymphatic organs on both sides of the diaphragm
IV	Диффузное или диссеминированное заболевание, поражающее один или несколько экстралимфатических органов (например, легкие, кости, печень) с поражением лимфатических узлов или без него Diffuse or disseminated disease involving one or more extralymphatic organs (e.g. lungs, bones, liver), with or without lymph node involvement
Дополнительные литеры стадирования Additional staging designations	
A	Отсутствие В-симптомов Absence of B symptoms
B	Наличие В-симптомов: лихорадка и/или ночная потливость, и/или потеря веса $\geq 10\%$ в течение предшествующих 6 мес Presence of B symptoms: fever and/or night sweats and/or weight loss of $\geq 10\%$ of body weight over the previous 6 months
E	Вовлечение экстралимфатической ткани с одной стороны диафрагмы путем прямого распространения из соседнего лимфоузла (т. е. экстранодальное распространение) Involvement of extralymphatic tissue on one side of the diaphragm by direct extension from an adjacent lymph node (i.e., extranodal extension)
X	Объемное поражение (превышающее 1/3 от интраторакального диаметра на рентгенограмме грудной клетки). Для детской ЛХ: медиастинальная опухоль диаметром ≥ 6 см Bulky disease (mass $>1/3$ of intrathoracic diameter on chest X-ray) For pediatric Hodgkin lymphoma (HL): mediastinal tumor of ≥ 6 cm in diameter

позволяет вовремя интенсифицировать лечение в случае неадекватности либо отсутствия ответа. Это позволяет рассматривать результаты промежуточной ПЭТ/КТ как прогностический фактор безрецидивной и общей (ОВ) выживаемости, что было показано еще в 2007 г. A. Gallamini и соавт. [14]. Оценка ответа на лечение у пациентов с ЛХ основана на визуальной интерпретации с использованием 5-балльной шкалы (Deauville score, DS) [11, 15].

Наиболее известной прогностической моделью у педиатрических пациентов, разработанной COG, является система оценки прогноза детской ЛХ (Childhood Hodgkin International Prognostic Score, CHIPS), включающей 4 фактора, которые являются предикторами худшей бессобытийной выживаемости (БСВ): IV стадия заболевания, большой медиастинальный объем, уровень альбумина < 3,5 г/дл и лихорадка. Ограничениями повсеместного применения данной прогностической модели является невозможность ее использования у пациентов с локализованными и распространенными стадиями заболевания и интерпретация только в рамках протоколов COG [16].

Большинство исследовательских групп по ЛХ также изучают молекулярные и генетические факторы, которые могут повлиять на стратификацию риска. Так, группой G. Nadali и соавт. было показано, что уровень растворимой формы CD30 (sCD30) > 100 Ед/мл в сыворотке крови на момент постановки диагноза повышал риск неудачи лечения. Сравнение пациентов из группы благоприятного риска (стадии I и II) с sCD30 < 100 Ед/мл с пациентами с распространенными стадиями (III и IV) и уровнем sCD30 ≥ 100 Ед/мл показало снижение БСВ на 42% при более высоких уровнях sCD30 ($p < 0,001$) [17]. Другими потенциальными биомаркерами стали интерлейкин-10 и интерлейкин-12 [18], молекула межклеточной адгезии-1 [19], ядерный фактор-кВ [20], гепараназа [21].

Стратегии лечения лимфомы Ходжкина у детей

ЛХ является одним из наиболее хорошо излечиваемых опухолевых заболеваний. Очень показательным в этом отношении является исследование EURO CARE (34 онкологических регистра из 17 европейских стран), в которое были включены пациенты, проходившие лечение с 1978 по 1992 г. Было показано, что 5-летняя ОВ пациентов детского возраста с ЛХ зависит от группы риска и варьирует в диапазоне от 86 до 99% [22].

На сегодняшний день в мире существует 2 ведущие рабочие группы, которые определяют стандарты лечения педиатрической ЛХ: североамериканская COG и европейская EuroNet-PHL [23]. Основопологающей концепцией обеих групп является обоснование интенсивности терапии в соответствии со стратификацией риска, а использование

лучевой терапии (ЛТ) зависит от ответа на проведенную химиотерапию (ХТ). Этот подход направлен на снижение отсроченной токсичности при сохранении высоких показателей ОВ и БСВ.

Эволюция подходов к проведению ЛТ – использование высококонформных методов облучения (протонная терапия, ЛТ с модулированной интенсивностью), достижения в области визуализации позволили значительно снизить экспозицию ЛТ на ткани сердца, легких, щитовидной и молочных желез в сравнении с тем, что получали пациенты в наиболее часто цитируемом в контексте отсроченной токсичности исследовании CCSS (Childhood Cancer Survivor Study, США) [24]. ЛТ прошла путь от облучения расширенных полей (IRRT) в исследовании POG9425, где облучению подвергались все органы грудной клетки, брюшной полости и таза, до облучения вовлеченного участка (ISRT) в исследовании EuroNet-PHL-C1 и ответ-адаптированной ЛТ в исследованиях AHOD0831, AHOD1331, EuroNet-PHL-C2, где облучаются только изначально объемные участки или участки с неадекватным ответом на ХТ [23, 24].

Принципы терапии лимфомы Ходжкина Детской онкологической группы

Основой для североамериканских режимов ХТ стала общеизвестная схема ABVD (доксорубин/блеомицин/винбластин/дакарбазин), которая подверглась множеству модификаций, нацеленных на оптимизацию для различных групп риска педиатрических пациентов [25].

Для группы низкого риска, определяемой COG как стадия IA/IIA и отсутствие объемного поражения, наиболее знаковыми исследованиями стали POG9226 с 4 циклами ABVE (доксорубин/блеомицин/винкристин/этопозид) с последующей ЛТ в дозе 25,5 Гр, 6-летняя БСВ составила 91% [26], и AHOD0431, где лечение состояло из 3 циклов AVPC (доксорубин/винкристин/преднизон/циклофосфамид). Пациенты, достигшие полной ремиссии (сокращение размера опухоли > 80% и отрицательные результаты ПЭТ после окончания ХТ), не получали дальнейшего лечения, тогда как пациенты с частичным ответом получали ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 21 Гр. Пациенты, у которых отмечались прогрессия или рецидив, получали режим ХТ DECA (ифосфамид/винорелбин/дексаметазон/этопозид/цисплатин/цитарабин) и ЛТ в СОД 21 Гр. Однако частота рецидивов в данном исследовании превысила ожидаемую (4-летняя БСВ составила 79,9% для пациентов с гистологическим вариантом нодулярного склероза), и оно было закрыто [27]. Новым исследованием группы COG для пациентов из группы низкого риска является AHOD2131, в настоящее время проходящее фазу III. Его цель сравнить эффективность классического

режима ABVD с режимом, основанным на иммунотерапии (брентуксимаб ведотин и ниволумаб), добавленным к ABVD в сочетании/без ЛТ [28].

Основополагающим исследованием для группы промежуточного риска (стадии IIB/IIIA, IA/IIA с экстранодальным распространением или объемным поражением) стало AНОD0031. Пациенты проходили лечение по схеме ABVE-PC (доксорубин/блеомицин/винкристин/этопозид/преднизон/циклофосфамид), впервые сформулированной в исследовании P9425 [29]. Достижение полной ремиссии ($\geq 80\%$ сокращение объема опухоли, размеры экстрамедиастинальных локусов $< 2,0$ см, отрицательные результаты ПЭТ или сцинтиграфии с галлием) после 2 курсов получали 2 дополнительных цикла ABVE-PC и рандомизировались в группы с ЛТ или без нее. Пациенты, не соответствовавшие критериям полной ремиссии, случайным образом распределялись на 2 курса ABVE-PC с/без 2 курсов DECA с последующей ЛТ. Итогом протокола стало создание ранее упоминаемой модели CHIPS и понимание прогностической ценности промежуточного ответа на ПЭТ/сцинтиграфию. Для пациентов, достигших/не достигших полной ремиссии 4-летняя БСВ составила 86,9% против 77,4% соответственно ($p < 0,001$) [26, 27].

Пилотным исследованием для пациентов группы высокого риска (IIIB и IV стадии по COG) стало CCG-59704. В нем применялся широко используемый в лечении неходжкинских лимфом режим BEACOPP (блеомицин/этопозид/доксорубин/циклофосфамид/винкристин/прокарбазин/преднизон). Пациенты получали 4 цикла с последующей оценкой ответа: при быстром раннем ответе ($\geq 70\%$ сокращение опухолевого объема по данным КТ или сцинтиграфии с галлием) использовались 2 гибридных цикла COPP (циклофосфамид/винкристин, прокарбазин/преднизон)/ABV (доксорубин/блеомицин/винбластин) без ЛТ для девочек, у мальчиков – 2 цикла ABVD с ЛТ в СОД 21 Гр. Всем пациентам с медленным ранним ответом проводилось 4 цикла BEACOPP, с последующей ЛТ в СОД 21 Гр. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 97% и 94% соответственно. Лимитирующим фактором использования данной схемы стал высокий уровень отсроченных осложнений, связанный с режимом BEACOPP [30]. Последующее исследование AНОD0831 базировалось на использовании схемы ABVE-PC $\times 2$ с более высокой дозой циклофосфамида; пациенты с быстрым ранним ответом (1, 2 балла по DS независимо от остаточного объема опухолевых масс) получали 2 цикла ABVE-PC, с медленным ранним ответом – 2 цикла IV (ифосфамид/винорелбин), затем ABVE-PC $\times 2$. Облучению подвергались области с медленным ранним ответом и/или исходным объемным поражением. Четырехлетняя БСВ для пациентов с быстрым и

медленным ранним ответом составила 91,9% и 87,8% соответственно [31].

Стремление снизить токсичность и повысить выживаемость пациентов из группы высокого риска ранней прогрессии/рецидива привело исследователей в эру иммунотерапии. На сегодняшний день все передовые терапевтические протоколы включают в себя конъюгат антитела, направленного на CD30 (брентуксимаб ведотин) или препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета. Недавно завершённое рандомизированное исследование AНОD1331 сравнивало ABVE-PC с Bv-AVE-PC (брентуксимаб ведотин/доксорубин/винкристин/этопозид, преднизон/циклофосфамид). Ответ оценивался на основании ПЭТ после 2 циклов ХТ, а затем проводились еще 3 цикла ABVE-PC. ЛТ была направлена на участки с медленным ранним ответом (3, 4 балла по DS) или на объемные участки в дебюте заболевания независимо от раннего ответа. Трехлетняя ОВ и БСВ в группе, получавшей брентуксимаб ведотин, составили 99,3% и 92,1% в сравнении с 98,5% и 82,5% соответственно в группе стандартного лечения ($p < 0,001$) [23, 27]. Текущие исследовательские протоколы оценивают использование брентуксимаба ведотина и ингибиторов контрольных точек в схемах для пациентов с ранними стадиями заболевания [32, 33].

Принципы Европейской группы по лечению детской лимфомы Ходжкина

EuroNet-PHL была создана в 2002 г. сообществом детских онкологов/гематологов из 17 европейских стран, базируясь на опыте 7 последовательных исследований Немецкой исследовательской группы по изучению лейкемии (German Study Group for Leukaemia Research, DAL) и Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society of Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) [23]. Результатом данного сотрудничества стало создание в 2005 г. на конференции в Лейпциге международного исследования EuroNet-PHL-C1, в котором приняли участие более 2000 детей и молодых взрослых [34].

Стратификация пациентов на терапевтические группы (treatment group, TG) впервые была установлена в исследовании DAL-HD82 и проводилась в соответствии со стадиями Энн-Арбор: TG1 – стадии IA/B и IIA; TG2 – IEA/B, IIEA, IIB, IIIA; TG3 – IIIB, IIIEA/B, IIIB, IVA/B. Последующие генерации протоколов группы DAL-GPOH также опирались на данный подход, впоследствии внедренный и группой EuroNet-PHL [35].

Протокол DAL-HD-82 показал превосходные результаты (БСВ в TG1 составила 99%, в TG2 – 96% и в TG3 – 87%) и включал в себя 2 индукционных

цикла OPPA (винкристин/прокарбазин/преднизон или преднизолон/доксорубин), 2 или 4 консолидационных цикла COPP (циклофосфамид/винкристин/прокарбазин/преднизолон). После ХТ все пациенты получали ЛТ в СОД 25–35 Гр [23, 31]. Однако высокий уровень отсроченных осложнений в виде гонадотоксичности, сердечно-сосудистых осложнений, вторичных неоплазий (рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром) сместил фокус дальнейших стратегий лечения.

Последовавшее за этим исследование DAL-HD-90 показало, что этопозид может стать эффективной альтернативой прокарбазину, являющемуся основным гонадотоксичным агентом в индукционных блоках у пациентов мужского пола. Но более позднее исследование DAL-HD-95 показало достоверное снижение 10-летней выживаемости без прогрессирования у мальчиков (OERA – винкристин/этопозид/преднизолон/доксорубин) до 84,2%, в сравнении с девочками (OPPA) – 92,2% ($p < 0,001$) [36]. Поэтому следующим этапом в исследовании GPOH-HD-2002 стала замена прокарбазина (COPP) на дакарбазин (COPDAC – циклофосфамид/винкристин/дакарбазин/преднизолон) и увеличение кумулятивной дозы этопозидов в индукционных блоках. Мальчики получали ХТ в режиме OERA-COPDAC, девочки – OPPA-COPP, ЛТ проводилась всем пациентам из TG2 и TG3. Пятилетняя БСВ составила 90,2% и 87,7% для мальчиков и девочек соответственно [35].

Результатом протоколов группы DAL-GPOH стало крупное международное исследование EuroNet-PHL-C1, проведенное в 16 странах. Одной из основных целей исследования помимо стандартизации терапии в европейском консорциуме и стремления снизить гонадотоксичность ХТ была попытка выяснить, можно ли отказаться от проведения ЛТ у пациентов, достигших адекватных результатов ПЭТ (метаболического) и анатомического ответов после индукционной терапии. Стратификация риска протокола аналогична установленной в DAL-HD-82. Однако проведенные промежуточные анализы показали, что попытка деэскалации ЛТ у пациентов из TG1 с такими факторами риска, как скорость оседания эритроцитов ≥ 30 мм/ч и/или общий опухолевый объем ≥ 200 мл, значительно ухудшали прогноз. В 2012 г. протокол был изменен таким образом, чтобы все пациенты из TG1 с факторами риска на момент постановки диагноза стратифицировались в TG2 [34].

Пациенты всех TG получают 2 индукционных цикла OERA, за которыми следует оценка раннего ответа (early response assessment, ERA) на основе КТ/МРТ и ПЭТ, что определяет, показана ли пациенту ЛТ. Адекватный ответ (adequate response, AR) определяется как достижение ПЭТ-негативности (1–3 балла по DS) и хотя бы частичного анатомиче-

ского ответа (объем остаточной опухоли $< 50\%$ от исходного или ≥ 5 мл). Пациентам из TG1 с AR дальнейшая терапия не проводится, при неадекватном ответе (inadequate response, IR) пациенты получают ЛТ в СОД 19,8 Гр. Изначально все пациенты из TG2 и TG3 после индукционных блоков OERA рандомизировались на 2 и 4 цикла соответственно, COPP против COPDAC. ЛТ проводилась всем пациентам с IR. После промежуточного анализа первых 937 пациентов рандомизация была прекращена в связи с одинаковыми результатами терапии. Пациенты, включенные позже, получали терапию только блоками COPDAC. Согласно данным, полученным в 2022 г., разница в 5-летней БСВ для COPDAC по сравнению с COPP составила около 3,7% (86,1% и 89,9% соответственно). Общая для всех TG БСВ составила 90,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 87,5–92,7) при медиане наблюдения в 66,5 мес, при отсутствии ЛТ у 40% [34].

Целью исследования EuroNet-PHL-C2 стал дальнейший поиск подхода к деэскалации ЛТ, в данном случае за счет интенсификации консолидационных блоков COPDAC. Вместо TG в обновленном протоколе выделены 3 уровня лечения (treatment level, TL): TL1 = TG1 без факторов риска; TL2 = TG1 с факторами риска и TG2; TL3 = TG3. Как и в испытании EuroNet-PHL-C1, в EuroNet-PHL-C2 пациенты всех TL получают 2 индукционных цикла OERA. При достижении AR в TL1 все пациенты получают 1 консолидационный цикл COPDAC-28 (аналогичный проводимому в C1), тогда как пациенты с IR получают ЛТ в СОД 19,8 Гр. В TL2 и TL3 пациенты рандомизированы для получения 2 и 4 циклов соответственно, COPDAC-28 против DECOPDAC-21 (доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, преднизон или преднизолон, дакарбазин). ЛТ проводится только пациентам с IR при ERA, однако окончательный ее объем определяется при оценке позднего ответа (late response assessment, LRA). В дополнение к ограничению показаний и объемов EuroNet-PHL-C2 также изучает использование высококонформных подходов к ЛТ (протонная терапия) и интеграцию количественного метода оценки ПЭТ (the quantitative method) при оценке ERA и LRA [37]. Результаты протокола в настоящее время не опубликованы.

Осложнения терапии лимфомы Ходжкина у детей

Согласно данным ранее упоминаемого исследования выживаемости детей CCSS, совокупная кумулятивная заболеваемость по крайней мере одним хроническим инвалидизирующим заболеванием среди 2996 пациентов, преодолевших 5-летний период наблюдения, к 35 годам составила 31,4% (95% ДИ 29,2–33,5). Среди них ведущими

осложнениями были эндокринопатии, заболевания кардиореспираторной системы и вторичные злокачественные новообразования (ЗНО) – 13,3% (95% ДИ 11,7–15,1), 10,1% (14,5–17,9) и 9,4% (8,1–10,8) соответственно [24]. Пациенты, включенные в данное исследование, получали терапию согласно протоколам COG 70–90-х годов XX века. Последние данные о 2563 пациентах с ЛХ промежуточного и высокого риска, получавших терапию по более современным протоколам, показали, что 30-летняя кумулятивная заболеваемость тяжелыми сердечно-сосудистыми патологиями составила 9,6% (ANOD0031), 8,6% (ANOD0831), 8,2% (ANOD1331) и 6,2% (S1826), тогда как в общей популяции этот показатель составил 5,0% [38].

При оценке когорты из 1132 пациентов, получавших терапию по протоколам групп DAL и GPOH между 1978 и 1995 гг., кумулятивная заболеваемость сердечно-сосудистой патологией через 25 лет достигла 21% при применении ЛТ в СОД \geq 36 Гр, снижаясь до 10%, 6%, 5% и 3% при дозах 30, 25, 20 и 0 Гр соответственно ($p < 0,001$) [39]. Тридцатилетнее наблюдение за 2548 пациентами, которые также получали терапию по протоколам групп DAL и GPOH с 1978 по 2002 г., показало, что у 5,4% из них развилось вторичное ЗНО, при этом кумулятивная заболеваемость увеличилась с 7% через 20 лет до 18,7% через 30 лет. Наиболее распространенными ЗНО были солидные опухоли – 85% всех случаев с преобладанием рака щитовидной и молочной желез, 15% случаев приходилось на опухоли кроветворной системы. Примечательным является тот факт, что 85% всех вторичных солидных ЗНО возникли в ранее облученных регионах [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении ЛХ у детей, перед мировыми исследовательскими группами остается много вопросов. В данном обзоре не ставилась задача отразить подходы к терапии рефрактерных/рецидивирующих пациентов, однако именно они являются целевой когортой, требующей оптимизации риск-адаптированных программ ХТ за счет поиска новых факторов неблагоприятного прогноза и разработки прогностических моделей, которые могли бы использоваться повсеместно. Основной парадигмой всех современных и будущих программ лечения педиатрических пациентов с ЛХ будет поиск возможностей деэскалации ХТ и ЛТ для снижения долгосрочных последствий лечения. Это будет достигаться путем интеграции препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета и конъюгатов антител, оптимизации использования ЛТ за счет внедрения новых высококонформных методов для минимизации воздействия радиации на здоровые ткани.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shestopalov G.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-2867>

Volchikov E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература / References

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
2. National Cancer Institute: NCCR. An interactive website for NCCR cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Last accessed January 5, 2025. [Electronic resource] URL: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/> (accessed 04.03.2025).
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018 г. 38 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2018, p 38. (In Russ.)].
4. Huang J., Pang W.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisno III D.E., Xu W. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* 2022; 15 (1): 57. DOI: 10.1186/s13045-022-01281-9
5. Satou A., Takahara T., Nakamura S. An Update on the Pathology and Molecular Features of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11): 2647. DOI: 10.3390/cancers14112647
6. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., Juszczynski P., Currie T., O'Donnell E., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780

7. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482
8. Eline Zijtregtop A.M., Zeal J., Metzger M.L., Kelly K.M., Mauz-Koerholz C., Voss S.D., et al. Significance of E-lesions in Hodgkin lymphoma and the creation of a new consensus definition: a report from SEARCH. *Blood Adv* 2023; 7 (20): 6303–19. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010024
9. Munir F., Hardit V., Sheikh I.N., Qahtani S.A., He J., Cuglievan B., et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future – A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10095. DOI: 10.3390/ijms241210095
10. Wirth A., Grigg A., Wolf M., Goldstein D., Johnson C., Davis S., et al. Risk and response adapted therapy for early stage Hodgkin lymphoma: a prospective multicenter study of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group/Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (5): 786–95. DOI: 10.3109/10428194.2010.547155
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
12. Flerlage J.E., Kelly K.M., Beishuizen A., Cho S., De Alarcon P.A., Dieckmann U., et al. Staging evaluation and response criteria harmonization (SEARCH) for childhood, adolescent and young adult Hodgkin lymphoma (CAY AHL): methodology statement. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26421. DOI: 10.1002/psc.26421
13. Robertson V.L., Anderson C.S., Keller F.G., Halkar R., Goodman M., Marcus R.B., et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (2): 324–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.002
14. Gallamini A., Fiore F., Sorasio R., Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (11): 1761–4. DOI: 10.3109/10428190903308072
15. Kelly K.M., Cole P.D., Pei Q., Bush R., Roberts K.B., Hodgson D.C., et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019; 187: 39–48. DOI: 10.1111/BJH.16014
16. Schwartz C.L., Chen L., McCarten K., Wolden S., Constine L.S., Hutchison R.E., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26278. DOI: 10.1002/psc.26278
17. Nadali G., Tavecchia L., Zanolin E., Bonfante V., Viviani S., Camerini E., et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 1998; 91: 3011–6. DOI: 10.1182/blood.V91.8.3011.3011_3011_3016
18. Bien E., Balcerska A., Adamkiewicz-Drozynska E., Rapala M., Krawczyk M., Stepinski J. Pre-treatment serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and their ratio predict response to therapy and probability of event-free and overall survival in childhood soft tissue sarcomas, Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemias. *Clin Biochem* 2009; 42: 1144–57. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.04.004
19. Abdelrazik N., Fouda M., Zaghoul M.H., Abbas D. Serum level of intercellular adhesion molecule-1 in children with malignant lymphoma. *Med Princ Pract* 2008; 17: 233–8. DOI: 10.1159/000117798
20. Jost P.J., Ruland J. Aberrant NF- κ B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 2007; 109: 2700–7. DOI: 10.1182/blood-2006-07-025809
21. Ben Arush M.W., Shafat I., Ben Barak A., Shalom R.B., Vlodavsky I., Vlodavsky E., et al. Plasma heparanase as a significant marker of treatment response in children with Hodgkin lymphoma: pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 157–64. DOI: 10.1080/08880010902754917
22. Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015; 126 (22): 2452–8. DOI: 10.1182/blood-2015-07-641035
23. Lo A.C., Dieckmann K., Pelz T., Gallop-Evans E., Engenhart-Cabillic R., Vordermark D., et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (Suppl 2): e28562. DOI: 10.1002/psc.28562
24. Oeffinger K.C., Stratton K.L., Hudson M.M., Leisenring W.M., Henderson T.O., Howell R.M. Impact of Risk-Adapted Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma on Risk of Long-Term Morbidity: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (20): 2266–75. DOI: 10.1200/JCO.20.01186
25. Munir F., Hardit V., Sheikh I.N., Qahtani S.A., He J., Cuglievan B., et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future – A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10095. DOI: 10.3390/ijms241210095
26. Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B., Williams J.L., Hutchison R.E., Fitzgerald T.J., et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1259–65. DOI: 10.1002/psc.2427
27. Schwartz C.L., Chen L., McCarten K., Wolden S., Constine L.S., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26278. DOI: 10.1002/psc.26278

- tine L.S., Hutchison R.E., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 64 (4): e26278. DOI: 10.1002/psc.26278
28. Henderson T.O., Hu B., Keller F., Pei Q., Wu Y., Hoppe B., et al. AHOD2131: A Randomized Phase 3 Response-Adapted Trial Comparing Standard Therapy with Immuno-Oncology Therapy for Children and Adults with Newly Diagnosed Stage I and II Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2023; 142 (Suppl 1): 3084. DOI: 10.1182/blood-2023-189652
29. Schwartz C., Constine L., Villaluna D. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. *Blood* 2009; 114: 2051–9. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184143
30. Kelly K.M., Sposto R., Hutchison R., Massey V., McCarten K., Perkins S., et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 117 (9): 2596–603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379
31. Nagpal P., Akl M.R., Ayoub N.M., Tomiyama T., Cousins T., Tai B., et al. Pediatric Hodgkin lymphoma – biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget* 2016; 22; 7 (41): 67551–73. DOI: 10.18632/oncotarget.11509
32. Roth L.G., Keller F., Toledo M.M., Castellino S.M., Forlenza C.J., Catalan M.A., et al. Pembrolizumab (pembro) in Children and Young Adults with Low-Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) with Slow Early Response (SER) to Front-Line Chemotherapy (chemo): Early Results from the Phase 2 Keynote-667 Study. *Blood* 2023; 142 (Suppl 1): 1700. DOI: 10.1182/blood-2023-186719
33. Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K., Hodgson D., McCarten K., Horton T., et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 1649–60. DOI: 10.1056/NEJMoa2206660
34. Mauz-Körholz C., Landman-Parcker J., Balwierz W., Ammann R.A., Anderson R.A., Attarbaschi A., et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 125–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8
35. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., et al. Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9381
36. Dörffel W., Rühl U., Lüders H., Claviez A., Albrecht M., Bökkerink J., et al. Treatment of Children and Adolescents With Hodgkin Lymphoma Without Radiotherapy for Patients in Complete Remission After Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1562–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3266
37. Kahn J.M., Mauz-Körholz C., Hernandez T., Milgrom S.A., Castellino S.M. Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44(3): e432420. DOI: 10.1200/EDBK_432420
38. Lo A.C., Liu A., Liu Q., Yasui Y., Castellino S.M., Kelly K.M., et al. Late Cardiac Toxic Effects Associated With Treatment Protocols for Hodgkin Lymphoma in Children. *JAMA Netw Open* 2024; 7 (1): e2351062. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.51062
39. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C., Kotthoff S., Vogt J., Bölling T., et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German–Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (6): 1145–52. DOI: 10.1002/psc.22664
40. Dörffel W., Riepenhausen M., Lüders H., Brämswig J., Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. A Cohort Study With More Than 30 Years' Follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 320–7. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0320

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-207-215

Опыт и перспективы использования внутривенных препаратов железа в педиатрической практике

Н.В. Инякова, М.А. Луныкова, [В.Г. Демихов](#)

Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

Во всем мире железодефицитная анемия приводит к медицинским и социальным последствиям, поэтому лечение дефицита железа является важной задачей. Применение пероральных препаратов железа не всегда оказывается оптимальным в клинической ситуации, требующей быстрого восполнения запасов железа, или в связи с возможной неэффективностью или непереносимостью. Внутривенная ферротерапия – эффективный метод лечения железодефицитной анемии. До настоящего времени применение внутривенных препаратов железа в педиатрической когорте ограничено, несмотря на большой опыт их использования у взрослых пациентов и результаты исследований у детей, доказавшие эффективность и безопасность данной терапевтической опции в этой популяции. Прежде всего, это связано с опасениями в отношении тяжелых аллергических реакций, риск которых был довольно высоким в эпоху использования первых препаратов железа для внутривенного введения. Появление весьма эффективного и более безопасного поколения препаратов железа для внутривенного введения, в том числе для высокодозной ферротерапии, делает привлекательным данный вид лечения дефицита железа у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, анемия, внутривенные препараты железа

Инякова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 207–15. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-207-215

Experience and prospects of using intravenous iron preparations in pediatric practice

N.V. Inyakova, M.A. Lunyakova, [V.G. Demikhov](#)

Clinical Research Center of Hematology, Oncology and Immunology of the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan

Iron deficiency anemia has medical and social consequences worldwide, so the treatment of iron deficiency is an important goal. Oral iron therapy may not be optimal in some clinical situations requiring rapid replenishment of iron stores or due to possible ineffectiveness or intolerance. Intravenous iron therapy is an effective method for the treatment of iron deficiency anemia. So far, the use of intravenous iron preparations in pediatric patients has been limited, despite extensive experience of their use in adults and the results of studies conducted with children that have also demonstrated the efficacy and safety of this therapeutic option in pediatric patients. First of all, it is due to concerns about a risk of severe allergic reactions which was quite high in the era of first-generation intravenous iron medicines. The emergence of a new generation of more effective and safer intravenous iron preparations, including high-dose parenteral iron products, makes this type of therapy a promising means of treatment for iron deficiency in children and adolescents.

Key words: children, iron deficiency, anemia, intravenous iron therapy

Inyakova N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 207–15. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-207-215

В настоящее время железодефицитная анемия (ЖДА) продолжает представлять собой серьезную проблему здравоохранения, особенно у детей раннего возраста и подростков. Наличие дефицита железа (ДЖ) без анемии (латентный ДЖ (ЛДЖ)) или ЖДА – часто недооцениваемая ситуация в клинической практике. По данным исследований, до 42% детей в мире имеют ЖДА [1, 2]. В настоящее время в России, по данным разных авторов, ДЖ регистрируется у 30–75% детей [3], ЖДА выявляется у 6–40% детского населения в зависимости от региона проживания [4]. Этиология ЖДА у детей чаще всего связана с низким поступлением железа с пищей, особенно при чрезмерном употреблении коровьего молока [5]. Другие причины ДЖ у детей – это повышенные потребности в железе в периоды активного роста, а также различные кровопотери, в том числе менструальные кровопотери у девочек-подростков (таблица 1) [2].

Лечение ДЖ у детей является важной задачей. В пресс-релизе Всемирной организации здравоохранения 2020 г. и результатах исследования «Глобальное бремя болезней» за 2019 г. отмечается, что ДЖ у детей младшего возраста связан с неблагоприятным психомоторным, когнитивным и социально-эмоциональным развитием [1, 2]. Уровень железа в сыворотке крови влияет на адаптивный иммунный ответ во время инфекции, а также оказывает действие на формирование поствакцинального иммунитета [7]. У многих подростков железодефицитные состояния проявляются неспецифическими симптомами – утомляемостью, мышечной слабостью, нарушением когнитивных функций, синдромом беспокойных ног (СБН), ломкостью и выпадением

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 24.05.2024

Принята к печати 03.02.2025



EDN: DUQRAU

Контактная информация:

Инякова Наталья Викторовна, канд. мед. наук, заведующая дневным стационаром Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России Адрес: 390029, Рязань, ул. Строителей, 5В E-mail: inyakova.natalia@yandex.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.05.2024

Accepted 03.02.2025

Correspondence:

Natalia V. Inyakova, Cand. Med. Sci., Head of Day Care Hospital of Clinical Research Center of Hematology, Oncology and Immunology of the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 5V Stroiteley St., Ryazan, 390029, Russia E-mail: inyakova.natalia@yandex.ru

Таблица 1
Факторы риска развития ЖДА у детей [5, 6]

Table 1
Risk factors for iron-deficiency anemia in children [5, 6]

Период Period	Факторы риска Risk factors
Перинатальный Perinatal	ДЖ у матери Maternal iron deficiency
	Недоношенность Prematurity
	Назначение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемии недоношенных Administration of recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity
	Перинатальные геморрагические события (синдром фето-фетальной или фето-материнской трансфузии) Perinatal hemorrhagic events (fetofetal or fetomaternal transfusion syndrome)
Младенческий Infancy	Алиментарные факторы: Nutritional factors: - недостаток железа у детей, находящихся на грудном вскармливании; - iron deficiency in breastfed infants; - использование детской смеси с низким содержанием железа; - consumption of infant formula with low iron content; - кормление коровьим, козьим или соевым молоком; - feeding with cow's, goat's, or soy milk; - недостаточное количество богатых железом продуктов в прикорме - insufficient iron-rich complementary foods
	Другие факторы: Other factors: - заболевания, сопровождающиеся кровопотерей через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (проктоколит, вызванный аллергией на белок коровьего молока); - gastrointestinal (GI) diseases associated with blood loss (proctocolitis caused by cow's milk protein allergy) - синдром мальабсорбции; - malabsorption syndrome; - воздействие свинца - lead exposure
1–12 лет 1–12 years	Алиментарные факторы: Nutritional factors: - чрезмерное употребление коровьего молока; - excessive consumption of cow's milk; - недостаточное количество железа в продуктах питания - insufficient iron-rich food intake
	Другие факторы: Other factors: - заболевания, сопровождающиеся кровопотерей через ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), хронический гастрит); - GI diseases associated with blood loss (inflammatory bowel diseases (IBD), chronic gastritis); - синдром мальабсорбции (целиакия или хронические кишечные инфекции); - malabsorption syndrome (celiac disease or chronic intestinal infections); - ожирение; - obesity; - воздействие свинца - lead exposure
12–18 лет 12–18 years	Алиментарные факторы: Nutritional factors: - пищевые особенности подростков (пропуск приемов пищи, потребление фастфуда, частые перекусы и диеты); - adolescent eating behavior (skipped meals, fast food consumption, frequent snacking and diets); - период активного роста (повышенная потребность в железе); - period of active growth (increased need for iron); - увеличение объема крови; - increased blood volume; - увеличения мышечной массы; - increased muscle mass; - менструальные кровопотери у девушек - menstrual blood loss in adolescent females

волос, ломкостью ногтей, сухостью кожи [6]. Поэтому независимо от наличия симптомов дети с ЛДЖ и ЖДА должны получать своевременное лечение. Целью ферротерапии при ДЖ является не только нормализация уровня гемоглобина (Hb), но и полное восстановление запасов железа [8].

Стандартной стартовой терапией у детей с ДЖ без сопутствующих заболеваний является пероральная ферротерапия (ПФТ). Однако у многих пациентов отмечается неэффективность пероральных препаратов железа (ПОЖ) вследствие неадекватной абсорбции железа в кишечнике, рецидивирующей кровопотери или низкого комплаенса

в результате плохой переносимости ПФТ. Несмотря на то что эти ситуации являются показаниями к назначению внутривенной ферротерапии (ВФТ) и ее место в клинических рекомендациях четко определено, на практике парентеральные препараты железа (ППЖ) не назначаются в должном объеме. Основными факторами, ограничивающими использование ВФТ у детей, являются недостаточная осведомленность врачей и/или необоснованные опасения смертельных анафилактических реакций, что связано с негативным опытом использования препаратов первого поколения (декстраны железа) [9].

Внутривенные препараты железа

Во всем мире ВФТ становится эффективной альтернативой лечению ДЖ при все большем числе нозологий из-за более быстрого и стойкого гематологического ответа, незначительной желудочно-кишечной токсичности, а также приемлемого профиля безопасности, так как современные препараты имеют низкий риск развития тяжелых реакций гиперчувствительности [9]. ППЖ, используемые у детей в России, представлены 2 препаратами: железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (сахарат железа, СЖ) и карбоксимальтозатом железа (КМЖ).

Наиболее используемым препаратом железа для внутривенного введения у детей является СЖ, который разрешен для применения с раннего возраста и в отношении которого имеется большой опыт безопасного применения, в том числе у младенцев с анемией недоношенных [10]. Преимуществом другого препарата железа для внутривенного введения – КМЖ – является его использование в режиме высокодозной терапии, что позволяет за 1–2 инфузии восполнить депо железа. КМЖ разрешен для использования с 1 года в ряде зарубежных стран, в России он был одобрен к применению у детей с 1 года 20.03.2024 [11].

ВФТ можно рассматривать в качестве терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ПФТ [12, 13]. Также ВФТ может использоваться в качестве метода лечения первой линии для определенных групп пациентов, например, детей с желудочно-кишечными заболеваниями, хронической болезнью почек (ХБП), СБН, а также находящихся на длительном парентеральном питании [14–16].

Показания для парентерального введения препаратов железа при железодефицитной анемии

При отсутствии эффективности ПФТ вследствие низкой всасываемости ПОЖ в кишечнике, нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ и плохой приверженности терапии показано назначение ППЖ (группа В03АС по анатомо-терапевтическо-химической классификации) (таблица 2).

Низкая всасываемость ПОЖ в кишечнике может быть обусловлена различными состояниями, такими как синдром мальабсорбции, хронические ВЗК, хронические заболевания соединительной ткани, а также любое воспалительное заболевание, сопровождающееся повышением уровня гепцидина, что является основной причиной развития анемии хронических болезней (АХБ) (рисунк). Гепцидин является центральным регулятором гомеостаза железа, регулируя перенос железа в кровь посредством инактивации основного клеточного экспортера железа ферропортина, что на уровне энтероцита приводит к снижению всасывания железа, а на уровне макрофагов и гепатоцитов – к «запиранию» его внутри клетки [17].

Так, D. Vreeman и соавт. показали, что при концентрации гепцидина более 20 мкг/л эффективность ПФТ у пациента с анемией низкая и для лечения необходимы ППЖ [19].

При неэффективности ПФТ также следует исключить наследственную железорезрактерную ЖДА как редкий, но возможный вариант микроцитарной анемии, требующий ВФТ [20].

У 30–70% пациентов, получающих ПФТ, развиваются НР, связанные с нарушением функции ЖКТ. Это в 2,6 раза больше, чем при использовании ППЖ [21]. Желудочно-кишечные симптомы включают тошноту, метеоризм, боль в животе, запор и диарею.

Таблица 2
Показания для ВФТ [10]

Table 2
Indications for intravenous iron therapy [10]

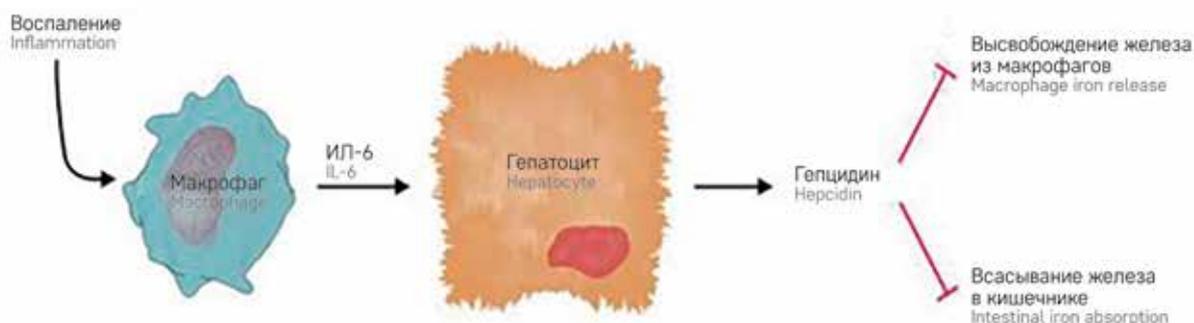
Показание Indications	Причины Causes
Плохая комплаентность или переносимость ПОЖ Poor adherence or poor tolerance of oral iron preparations	Стойкие побочные эффекты со стороны ЖКТ, аллергия Persistent GI side effects, allergy
Неэффективность ПОЖ (повышение концентрации Hb менее чем на 10 г/л через 4 нед терапии) Ineffectiveness of oral iron preparations (an hemoglobin increase of less than 10 g/L 4 weeks after therapy)	Синдром мальабсорбции Malabsorption syndrome Расстройство всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника Malabsorption due to previous extensive intestinal resection Хронические ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) Chronic IBD (ulcerative colitis, Crohn's disease) Продолжающаяся кровопотеря Continuous blood loss
Необходимость получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза A need to rapidly replenish iron stores and increase the effectiveness of erythropoiesis	Отказ от переливания компонентов крови Refusal of blood transfusions Тяжелая ЖДА (концентрация Hb < 70 г/л) Severe iron deficiency anemia (hemoglobin < 70 g/L) В предоперационном периоде при сроке ожидания операции менее 6 нед In preoperative period if surgery is planned in less than 6 weeks Пациенты с хронической болезнью почек в преддиализном и диализном периодах Patients with chronic kidney disease before and during dialysis
Наличие противопоказаний к применению ПОЖ Contraindications to oral iron	Послеоперационная анемия Postoperative anemia

Рисунок**Патогенез АХБ [18]**

Воспаление приводит к стимуляции продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) макрофагами. ИЛ-6 воздействует на гепатоциты и индуцирует продукцию гепцидина. Гепцидин тормозит всасывание железа в кишечнике и препятствует реутилизации железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы

Figure**Pathogenesis of the anemia of chronic disorders [18]**

Inflammation causes the stimulation of interleukin-6 (IL-6) production by macrophages. IL-6 acts on hepatocytes and induces hepcidin production. Hepcidin inhibits intestinal iron absorption and prevents the reutilization of iron from reticuloendothelial system cells



Показано, что у пациентов с умеренно активным ВЗК пероральное введение железа связано со снижением качества жизни [22]. НР, развивающиеся на фоне ПФТ, являются одной из причин отказа пациента от терапии. Приверженность больного к ПФТ могут снижать даже незначительные нежелательные симптомы, в результате чего несоблюдение режима терапии отмечается в 30–70% случаев, что ставит под угрозу выполнение полного курса (несколько месяцев) ПФТ [21].

Также ВФТ показана в ситуациях, требующих быстрого повышения Hb, например, при анемии тяжелой степени тяжести или в случае предстоящего хирургического вмешательства у пациентов с анемией, особенно если предполагаемая операция не может быть отложена более чем на 6 нед [23, 24]. Кроме того, проведение ВФТ оправдано при хронических кровопотерях, когда ПФТ может быть недостаточной для компенсации продолжающейся кровопотери. Причинами хронических или рецидивирующих кровопотерь могут быть наследственные или приобретенные коагулопатии или тромбоцитопатии, врожденные дефекты сосудов, такие как телеангиэктазии (болезнь Рандю–Ослера) или сосудистые мальформации, а также ВЗК и обильные менструации у девочек-подростков.

Показанием для ВФТ также является функциональный ДЖ, в частности, при применении эритропоэзстимулирующих агентов (ЭСА) для коррекции анемии у пациентов с ХБП или АХБ. Лечение ППЖ эффективнее по сравнению с ПФТ у детей и взрослых, получающих ЭСА [25, 26].

Оценка эффективности лечения

Ответ на ВФТ можно оценить так же, как и на ПФТ, путем мониторинга общего анализа крови,

насыщения трансферрина железом (НТЖ) и уровня ферритина сыворотки (ФС). Пиковый эффект ВФТ наблюдается примерно через 6 нед после введения ППЖ [5]. При ВЗК контроль проводится каждые 3 мес в течение 1 года, затем каждые 6 мес в течение следующих 5 лет, если заболевание неактивно [27]. Мониторинг ФС и НТЖ проводится чаще при оценке ответа на ВФТ при начале или увеличении дозы ЭСА, при хронической, продолжающейся кровопотере и в любых других ситуациях, когда запасы железа могут истощиться [28].

Пациенты с отсутствием реакции на ВФТ должны быть обследованы в целях поиска причины неэффективности лечения. Потенциальные причины рецидивирующей или рефрактерной ЖДА после проведенной ВФТ включают неправильный диагноз или продолжающуюся кровопотерю. Дифференциальный диагноз микроцитарной анемии при отсутствии или потере эффекта от ПФТ и ВФТ проводится с АХБ, наследственными гемолитическими анемиями. Например, талассемия в сочетании с ДЖ дает лабораторную картину ЖДА. Обследование в целях поиска продолжающегося кровотечения связано, прежде всего, с диагностикой патологии ЖКТ и включает исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом, фиброгастродуоденоскопию, колоноскопию, видеокапсульную эндоскопию.

Побочные эффекты внутривенной ферротерапии

НР при использовании ВФТ могут развиваться остро во время или вскоре после инфузии. Некоторые пациенты могут испытывать приливы с головокружением или тошнотой. Считается, что это вызвано несвязанным лабильным железом, взаимодейству-

ющим с эндотелием, приводящим к высвобождению оксида азота [29]. Эти острые эффекты проходят самостоятельно и длятся обычно несколько минут. Для их предотвращения рекомендуется начальная медленная скорость инфузии.

Через 2–5 дней после ВФТ возможны гриппоподобные симптомы (миалгия, боль в костях, иногда повышение температуры) [30]. Симптомы проходят самостоятельно и обычно длятся 24–48 ч. Пациентам следует рекомендовать поддерживать высокий уровень гидратации и при необходимости принимать ибупрофен.

Одним из возможных последствий ВФТ является снижение уровня фосфата в сыворотке крови при применении некоторых препаратов, особенно КМЖ. Эффект обычно бессимптомный и достигает пика между 1-й и 2-й неделями. В большинстве случаев концентрация фосфатов возвращается к исходному уровню через 12 нед и не требует лечения [31].

Реакции гиперчувствительности в большинстве случаев ограничиваются покраснением, зудом и крапивницей. Исследования последних лет показали, что частота НР, связанных с ВФТ современными ППЖ, чрезвычайно низка [32]. Т. Avni и соавт. в 2014 г. провели систематический обзор и метаанализ 103 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период с 1965 по 2013 г., в которых сравнивалась безопасность ВФТ с другими способами введения железа. В общей сложности 10 390 пациентов лечились внутривенным железом по сравнению с 4044 пациентами, получавшими ПФТ, 1329 пациентами без железа, 3335 пациентами с плацебо и 155 пациентами с внутримышечным железом [33]. Оценивались возникновение серьезных НР (СНР), смертность от всех причин и другие НР. При ВФТ не повышался риск СНР (относительный риск (ОР) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,17; $I(2) = 9\%$), не наблюдалось повышенного риска инфекций, снижалась частота НР со стороны ЖКТ. Анализ подгрупп выявил снижение частоты СНР при использовании внутривенного железа для лечения сердечной недостаточности (ОР 0,45; 95% ДИ 0,29–0,70; $I(2) = 0\%$). Однако тяжелые инфузионные реакции встречались чаще при внутривенном введении железа (ОР 2,47; 95% ДИ 1,43–4,28; $I(2) = 0\%$). Т. G. DeLoughery в 2020 г. были проанализированы данные 5 прямых рандомизированных контролируемых исследований, в которых 5247 пациентов получали ВФТ различными препаратами железа, в том числе КМЖ ($n = 1117$), СЖ ($n = 1000$) [34]. В целом частота серьезных или умеренных и тяжелых НР была низкой (0,2–1,7%). Анализ с 95% ДИ показал небольшие различия рисков развития НР между препаратами для ВФТ. Летальные реакции гиперчувствитель-

ности на фоне введения современных препаратов железа возникают примерно 1 раз на каждые 5 млн доз внутривенного железа [35]. Это значительно меньше, чем анафилактические реакции на применявшиеся ранее декстраны с летальностью до 15,8% случаев (из 196 случаев аллергии/анафилаксии, зарегистрированных в США в период с 1976 по 1996 г., в 31 случае развился смертельный исход) [36]. Лучшая переносимость новых ППЖ объясняется структурой молекулы: более плотным связыванием элементарного железа в комплексе железом–углевод и низким иммуногенным потенциалом углеводной части.

Редким, но потенциально серьезным побочным эффектом у пациентов, получавших ВФТ без подтвержденного ДЖ, является перегрузка железом. Поэтому обязательным условием ВФТ является лабораторное подтверждение ДЖ (абсолютного или функционального) у каждого пациента.

Также важно соблюдать технику проведения ВФТ, так как из-за экстравазации препарата железа может происходить прокрашивание тканей в месте венопункции. Пятна могут исчезнуть со временем, но это может занять до 2 лет.

Литературные данные о применении внутривенной ферротерапии у детей

J. Roganović в 2024 г. представила анализ 12 публикаций о применении ППЖ у детей, подтверждающий, что ВФТ следует рассматривать как эффективную и безопасную альтернативу для лечения ДЖ у детей, которым ПФТ либо не помогла, либо была противопоказана [37]. Далее представлены данные самых крупных исследований.

V. Pinsk и соавт. в 2008 г. сообщили об эффективном и безопасном лечении СЖ 45 детей с ЖДА в возрасте от 11 месяцев до 16 лет, у которых не было положительного ответа на проводимую ПФТ. Они наблюдали статистически значимое повышение концентрации Hb через 14 дней после введения первой дозы железа, которое сохранялось и через 6 мес после завершения терапии. Тяжелая НР отмечалась у 1 пациента в виде временного и обратимого снижения артериального давления во время лечения [38].

В исследовании S.E. Crary и соавт. 2011 г. 38 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет по показаниям получали СЖ. Из 510 введений СЖ было отмечено только 6 НР. Пять из них были легкими и включали головную боль ($n = 1$), боль в животе ($n = 2$), транзиторную легкую гипотензию ($n = 1$) и вазовагальный синкопе ($n = 1$). Единственная СНР (боли в теле, отек лица, нитевидный пульс и гипотензия) произошла у 15-летней девочки, у которой была превышена разовая доза СЖ. Все пациенты

имели хороший ответ на лечение с медианным повышением Hb на 19–31 г/л [39].

Исследование по применению СЖ было проведено К. Kaneva и соавт. [40], в котором 142 пациента (в возрасте от 7 месяцев до 22 лет) получали ВФТ. Внутривенное введение СЖ привело к статистически значимому повышению уровня Hb, ФС и НТЖ. У 1 из 142 пациентов во время инфузии развились кашель и хрипы. Других побочных эффектов выявлено не было.

В ретроспективном когортном исследовании 2017 г. были показаны безопасность и высокая эффективность лечения КМЖ в группе детей [34]. Дети ($n = 72$) в возрасте от 9 месяцев до 18 лет с ЖДА, рефрактерной к ПФТ, получили лечение КМЖ, в общей сложности 116 внутривенных инфузий в дозе 15 мг/кг. Для пациентов с массой тела более 50 кг вводили 2 дозы (каждая до 750 мг) с интервалом не менее 7 дней (максимальная общая доза 1500 мг). Основным показанием к лечению КМЖ была ЖДА из-за обильных менструальных кровотечений (41% пациентов – девочки-подростки, средний возраст 15,5 лет), гастроинтестинальные расстройства (32% детей, средний возраст 12,1 года) и алиментарная ЖДА (26% пациентов, средний возраст 2,1 года). У 71 (98,6%) ребенка был полный (68%) или частичный (32%) гематологический ответ. Средние значения Hb до и после инфузии составили 91 г/л и 123 г/л соответственно (через 4–12 нед после первой инфузии; $n = 53$). У 65 (84%) пациентов не наблюдалось побочных эффектов. У 7 пациентов (из них 6 подростков) отмечались НР, в основном зуд и/или крапивница.

В ретроспективном анализе L.M. DelRosso и соавт. 2020 г. 28 детей (средний возраст 11,5 лет) с СБН и уровнем ФС менее 50 мкг/л получали однократную дозу КМЖ и сравнивались с группой контроля (дети с СБН, соответствующие возрасту и полу, получавшие ПФТ) [41]. Уровни ФС были значительно выше в группе КМЖ через 8 нед после инфузии по сравнению с контрольной группой, а симптомы СБН исчезли или уменьшились у всех детей, получавших ВФТ, по сравнению с 62,5% пациентов контрольной группы. В другом ретроспективном исследовании L.M. DelRosso и соавт. 2021 г., в котором дети в возрасте 5–18 лет с СБН получали КМЖ ($n = 15$) или сульфат железа ($n = 15$), все протестированные показатели железа оказались значительно выше после введения КМЖ по сравнению с лечением сульфатом железа. Медианный балл по глобальной шкале улучшения CGI был минимально улучшен после перорального сульфата железа и значительно улучшен после внутривенного КМЖ (величина эффекта 1,008; $p < 0,023$) [42]. По новым данным, опубликованным С. Trenkwalder и соавт. в 2024 г. (рекомендации Немецкого общества

сна и Немецкого неврологического общества), заместительная терапия железом – это медикаментозная терапия первой линии СБН для детей и подростков. При легкой форме СБН и уровне ФС ≤ 75 мкг/л следует принимать препараты железа перорально. При СБН средней и тяжелой степени или при непереносимости ПФТ следует рассмотреть возможность ВФТ [16].

В проспективном открытом исследовании 2021 г. (POPEYE study) изучали влияние парентерального и энтерального введения железа на физическую форму у детей в возрасте 8–18 лет с ВЗК и анемией [43]. Дети с тяжелой формой заболевания (педиатрические индексы активности язвенного колита PUCAI ≥ 65 или болезни Крона PCDAI ≥ 30) на момент начала исследования были исключены. Пациенты были случайным образом распределены в 1 из 2 групп: внутривенное введение железа (15 мг/кг, максимум 750 мг) в виде однократной инфузии КМЖ ($n = 33$), пероральный прием в виде fumarата железа 9 мг/кг/сут в 2 приема (максимум 600 мг/сут) в течение 12 нед ($n = 31$). Было обнаружено, что терапия КМЖ превосходит ПФТ с точки зрения раннего улучшения физической формы, определяемого как увеличение дистанции, преодолимой за 6 мин (в виде z-показателя, позволяющего скорректировать результаты с учетом возраста и пола). Однако со временем этот эффект ослаб, и улучшение уровня Hb было одинаковым при обоих видах терапии железом.

В исследовании A. Aksan 2022 г. был проведен анализ 33 публикаций, которые содержали клинические данные или отчеты об опыте использования КМЖ у пациентов от 2 месяцев до 18 лет с ДЖ и ЖДА, ассоциированными с различными заболеваниями (различные желудочно-кишечные расстройства, в том числе ВЗК, СБН, нарушение сна, сердечная недостаточность) [14]. Также ВФТ проводилась детям, у которых было невозможно выполнить переливание крови, и пациентам с тяжелой степенью ЖДА. У всех пациентов наблюдался полный или частичный гематологический ответ, определяемый как достижение целевого уровня Hb и ФС или увеличение Hb на 10 г/л и более по сравнению с исходным уровнем через 6–12 нед после лечения. Данные о безопасности были включены в 25 из 33 публикаций и соответствовали НР, описанным в инструкции по назначению. Был сделан вывод о том, что КМЖ является эффективным и в целом хорошо переносимым методом лечения ДЖ или ЖДА различной этиологии у детей и подростков. В исследованиях с участием детей младше 14 лет не было выявлено заметных различий в общей эффективности или безопасности по сравнению с другими исследованиями в более широком возрастном диапазоне.

В нерандомизированном многоцентровом исследовании II фазы, опубликованном В. Kogszowski и соавт. в 2023 г., изучался профиль безопасности и определялась подходящая дозировка КМЖ у детей с ЖДА [44]. Пациенты в возрасте от 1 года до 17 лет с уровнем Hb менее 110 г/л и НТЖ менее 20% получали однократные внутривенные дозы неразведенного КМЖ 7,5 мг/кг ($n = 16$) или 15 мг/кг ($n = 19$). Наиболее распространенной НР, связанной с ВФТ, была крапивница (у 3 пациентов, получавших КМЖ в дозе 15 мг/кг). Исходный уровень Hb составлял 92 г/л и 95 г/л в группах КМЖ 7,5 мг/кг и 15 мг/кг соответственно, при этом среднее максимальное изменение концентрации Hb составило 22 г/л и 30 г/л соответственно. Авторами был сделан вывод, что КМЖ хорошо переносится детьми. При более высокой дозе наблюдалось большее повышение концентрации Hb, что подтверждает целесообразность применения КМЖ в дозе 15 мг/кг у детей.

Все эти данные свидетельствуют о том, что ВФТ у педиатрических пациентов удовлетворительно переносится и имеет хороший клинический результат при минимальных побочных реакциях.

Таким образом, ВФТ, в том числе высокодозная, является перспективным, эффективным и без-

опасным методом лечения детей с ЖДА. Назначение парентеральных препаратов железа показано при тяжелой ЖДА (концентрация Hb менее 70 г/л), пациентам с продолжающейся кровопотерей, а также в случаях неэффективности (повышение концентрации Hb менее чем на 10 г/л через 4 нед терапии), плохой переносимости (желудочно-кишечные симптомы, аллергия) или наличия противопоказаний (послеоперационная анемия, ВЗК, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки и др.) к применению ПОЖ. ППЖ должны использоваться у детей с доказанным абсолютным ДЖ или при функциональном ДЖ на фоне применения ЭСА при ХБП или АХЗ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Inyakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4210-3492>

Lunyakova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4543-2945>

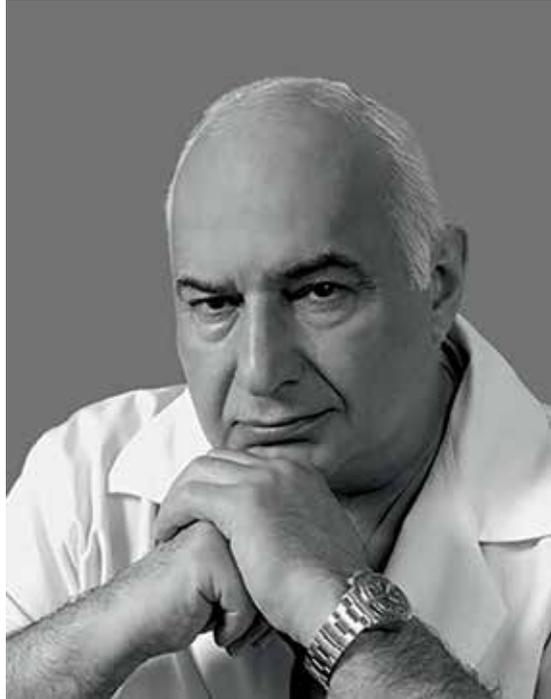
Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>

Литература / References

- World Health Organization: WHO guidance helps detect iron deficiency and protect brain development 20 April 2020 News release. [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240000124> (accessed 12.02.2025).
- Safiri S., Kolahi A.A., Noori M., Nejadghaderi S.A., Karamzad N., Bragazzi N.L., et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2
- Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. М.; 2008. С. 1–27. [Gorodetskiy V.V., Godulyan O.V. Iron deficiency conditions and iron deficiency anemia: treatment and diagnosis. М.; 2008. P. 1–27. (In Russ.)].
- Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н. Токарева. 2-е изд. доп. и перераб. М.; 2004. 216 с. [Anemias in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment. Edited by A.G. Rumyantsev and Yu.N. Tokarev. Second revised edition. М.; 2004. 216 p. (In Russ.)].
- Powers J.M. Iron deficiency in infants and children < 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis 2024 Literature review current through: Nov 2024. This topic last updated: Jun 11, 2024. [Electronic resource] URL: <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than-12-years-treatment?> (accessed 12.02.2025).
- Powers J.M. Iron requirements and iron deficiency in adolescents. This topic last updated: Jan 18, 2024. [Electronic resource] URL: https://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents?search=iron%20requirements%20and%20iron%20deficiency%20in%20adolescents%20jacquelyn%20m%20powers&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed 12.02.2025).
- Лебедев В.В., Демихов В.Г., Луныкова М.А., Демихова Е.В., Носова Н.Ю. Дефицит железа и его влияние на поствакцинальный иммунитет. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2024; 2: 254–9. DOI: 10.26442/26586630.2024.2.202896 [Lebedev V.V., Demikhov V.G., Lunyakova M.A., Demikhova E.V., Nosova N.Yu. Iron deficiency and its impact on post-vaccination immunity: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2024; 3: 254–9. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. 2024. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 (дата обращения 12.02.2025). [Clinical

- ical guidelines. Iron deficiency anemia. 2024. [Electronic resource] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 (accessed on 12.02.2025). (In Russ.).
9. Achebe M., DeLoughery T.G. Clinical data for intravenous iron - debunking the hype around hypersensitivity. *Transfusion* 2020; 60 (6): 1154–9. DOI: 10.1111/trf.15837
 10. Meyer M.P., Haworth C., Meyer J.H., Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; 129 (2): 258–63. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70251-2
 11. [Electronic resource] URL: <https://www.grls.minzdrav.gov.ru>. (accessed 12.02.2025).
 12. Mattiello V., Schmutz M., Hengartner H., von der Weid N., Renella R. SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 527–45. DOI: 10.1007/s00431-020-03597-5
 13. Mantadakis E., Chatzimichael E., Zikidou P. Iron deficiency anemia in children residing in high and low-income countries: risk factors, prevention, diagnosis and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12: e2020041. DOI: 10.4084/mjhid.2020.041
 14. Aksan A., Zepp F., Anand S., Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr* 2022; 181 (11): 3781–93. DOI: 10.1007/s00431-022-04582-w
 15. Domellöf M., Szitanyi P., Simchowitz V., Franz A., Mimouni F.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: iron and trace minerals. *Clin Nutr* 2018; 37 (6 Pt B): 2354–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.949
 16. Trenkwalder C., Stefani A., Bachmann C.G., Maihöfner C., Mathis J., Muntean L., et al. Restless legs syndrome: abbreviated guidelines by the German sleep society and the German neurological society. *Neurol Res Pract* 2024; 6: 53. DOI: 10.1186/s42466-024-00353-0
 17. Демихов В.Г., Лебедев В.В., Демихова Е.В., Абаленихина Ю.В., Дмитриев А.В. Железодефицитные синдромы как основа персонализированного подхода к лечению анемий в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020; 2: 80–4. [Demihov V.G., Lebedev V.V., Demihova E.V., Abalenikhina Yu.V., Dmitriev A.V. Iron deficiency syndromes as the basis of a personalized approach to the treatment of anemia in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2020; 2: 80–4. (In Russ.)].
 18. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113 (9): 1251–3.
 19. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A., Goodnough L.T. Heparin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88 (2): 97–101. DOI: 10.1002/ajh.23354
 20. Луныкова М.А., Демихов В.Г., Инякова Н.В., Райкина Е.В. Железо-рефрактерная железодефицитная анемия у детей: первые генетически подтвержденные случаи в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; 23 (4): 138–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-138-143 [Lunyakova M.A., Demikhov V.G., Inyakova N.V., Raykina E.V. Iron-refractory iron deficiency anemia in children: first genetically confirmed cases in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (4): 138–43. (In Russ.)].
 21. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (2): e0117383.
 22. DeLoughery T.G. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol* 2019; 142 (1): 8–12. DOI: 10.1159/000496966
 23. Richards T., Clevenger B., Keidan J., Collier T., Klein A.A., Anker S.D., et al. PREVENTT: preoperative intravenous iron to treat anaemia in major surgery: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 254. DOI: 10.1186/s13063-015-0774-2
 24. Ng O., Keeler B.D., Mishra A., Simpson A., Neal K., Brookes M.J., Acheson A.G. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD011588. DOI: 10.1002/14651858.CD011588.pub2
 25. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133 (1): 30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944
 26. O'Lone E.L., Hodson E.M., Nistor I., Bolignano D., Webster A.C., Craig J.C. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2 (2): CD007857. DOI: 10.1002/14651858.CD007857.pub3
 27. Goyal A., Zheng Y., Albenberg L.G., Stoner N.L., Hart L., Alkhoury R., et al. Anemia in children with inflammatory bowel disease: a position paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 71 (4): 563–82. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002885
 28. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2 (5): 339. DOI: 10.1038/kisup.2012.48
 29. Fishbane S., Ungureanu V.D., Maesaka J.K., Kaupke C.J., Lim V., Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (4): 529–34. DOI: 10.1016/s0272-6386(96)90463-1
 30. Bircher A.J., Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin North*

- Am 2014; 34 (3): 707–23, x-xi. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.013
31. Rosano G., Schiefke I., Göhring U.M., Fabien V., Bonassi S., Stein J. A pooled analysis of serum phosphate measurements and potential hypophosphataemia events in 45 interventional trials with ferric carboxymaltose. *J Clin Med* 2020; 9 (11): 3587. DOI: 10.3390/jcm9113587
 32. Hanif N., Anwer F. Chronic Iron Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 8.
 33. Avni T., Bieber A., Grossman A., Green H., Leibovici L., Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (1): 12–23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007
 34. Powers J.M., Shamoun M., McCavit T.L., Adix L., Buchanan G.R. Intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia who respond poorly to oral iron. *J Pediatr* 2017; 180: 212–6 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.053
 35. Gomollón F., Chowens Y., Danese S., Dignass A., Haagen Nielsen O., Lakatos P.L., et al. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron containing medicines. *European Medicines Agency* 2013. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (7): 743–4. DOI: 10.1111/apt.12648
 36. Faich G., Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 464–70. DOI: 10.1016/s0272-6386(99)70183-6
 37. Roganovic J. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Clin Cases* 2024; 12 (13): 2138–42. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i13.2138
 38. Pinsk V., Levy J., Moser A., Yerushalmi B., Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 335–8.
 39. Crary S.E., Hall K., Buchanan G.R. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 615–9. DOI: 10.1002/pbc.22930
 40. Kaneva K., Chow E., Rosenfield C.G., Kelly M.J. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (5): 259–62. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000879
 41. DelRosso L.M., Ferri R., Allen R.P., Chen M.L., Kotagal S., Picchiatti D. 1001 intravenous ferric carboxymaltose for restless legs syndrome in children and adolescents. *Sleep* 2020; 43 (1): A380. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.997
 42. DelRosso L.M., Picchiatti D.L., Ferri R. Comparison between oral ferrous sulfate and intravenous ferric carboxymaltose in children with restless sleep disorder. *Sleep* 2021; 44: zsaa155. DOI: 10.1093/sleep/zsaa155
 43. Bevers N., van de Vijver E., Aliu A., Rezazadeh Ardabili A., Rosias P., Busari J., et al. P398 effect of intravenous versus oral iron therapy on physical fitness and haemoglobin in paediatric IBD patients with anaemia. *J Crohns Colitis* 2021; 15 (1): 407–8. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab076.522
 44. Korczowski B., Farrell C., Falone M., Blackman N., Rodgers T. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia. *Pediatr Res* 2023; 94 (4): 1547–54. DOI: 10.1038/s41390-023-02644-9



Памяти Михаила Ивановича Давыдова

8 февраля 2025 года на 78-м году ушел из жизни гениальный хирург-онколог, выдающийся ученый, организатор медицинской науки, основатель национальной школы онкологов, лауреат Государственной премии Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, действительный член и президент Российской академии медицинских наук (РАМН) и член Российской академии наук (РАН), доктор медицинских наук, профессор Михаил Иванович Давыдов.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 года в г. Конотопе Сумской области Украинской ССР в семье служащего. Выпускник Суворовского училища. Проходил срочную службу в воздушно-десантных войсках Вооруженных сил СССР. Мастер спорта СССР по боксу.

Решение стать врачом Михаил Иванович принял уже будучи взрослым сформировавшимся человеком. После окончания военной службы он поступил и в 1975 году успешно окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова (1-й ММИ; ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Во время учебы в университете работал лаборантом кафедры оперативной хирургии. В 1975–1977 годах проходил обучение в клинической ординатуре, в 1977–1980 годах – в аспирантуре Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР в Москве (ныне ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

С 1975 по 2017 год, в течение 42 лет, М.И. Давыдов работал в Онкологическом центре им. Н.Н. Блохина: с 1980 года был младшим, с 1983 года – старшим, с 1987 года – ведущим научным сотрудником торакального

отделения, в 1988 году возглавил хирургическое отделение торакоабдоминальной онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии (ныне носит имя академика и онколога Н.Н. Трапезникова), в 1993–2001 годах работал директором этого института, в 1993–2003 годах руководил отделением торакальной онкологии, в 2003–2016 годах – хирургическим торакальным и торакоабдоминальным отделом, в 2016–2017 годах – торакоабдоминальным отделом НИИ клинической онкологии. Одновременно с 1993 по 2001 год занимал должность заместителя директора по научной работе Центра им. Н.Н. Блохина (в то время Онкоцентр возглавлял Н.Н. Трапезников). После смерти академика Трапезникова в 2001 году Михаил Иванович возглавил Центр им. Н.Н. Блохина и руководил им до ноября 2017 года. Затем работал главным онкологом Боткинской больницы и сети клиник «Медси» (Москва).

В 1980 году М.И. Давыдов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Комбинированные резекции и гастрэктомии при раке проксимального отдела желудка», в 1988 году – докторскую диссертацию на тему «Одномоментные операции в комбинированном и хирургическом лечении рака пищевода». В 1992 г. получил звание профессора по специальности «онкология».

В 1999 году профессор Давыдов был избран членом-корреспондентом, в 2004 году – действительным членом РАМН. В 2001–2011 годах был членом президиума и в 2006–2011 годах – президентом РАМН. В 2003 году стал академиком РАН (избран по Отделению биологических наук). В дальнейшем – член Отделения физиологических наук РАН (секция клинической физиологии).

Михаил Иванович внес огромный вклад в формирование и развитие отечественной школы онкохирургии, ныне известной во всем мире. Научная и практическая деятельность М.И. Давыдова была посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения пациентов с опухолями легких, пищевода, желудка и средостения. Он разработал принципиально новую методику внутривидеальных и внутрибрюшных пищеводных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического исполнения, простотой, безопасностью и высокой функциональностью. Первым в онкохирургии Михаил Иванович стал проводить сложнейшие операции с пластикой и протезированием полых вен, легочных артерий и аорты. Совместно с коллегами-кардиохирургами он заложил основы кардиохирургии онкологических пациентов, существенно расширив возможности лечения рака. За годы врачебной практики провел более 20 тысяч операций.

М.И. Давыдов – автор и соавтор более 900 научных публикаций, около 20 изобретений и рационализаторских предложений, подтвержденных патентами Российской Федерации. В число его трудов входят: «Хирургическое и комбинированное лечение рака средней и нижней трети пищевода» (1983), «Методика обходного пищеодно-желудочного анастомоза при кардиоэзофагеальном раке» (1986), «Опыт хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого» (1991), «Новый способ трахеального анастомоза в детской онкологии. Первый опыт» (1993), «Опыт тотальной и субтотальной пластики трахеи при раке трахеи и пищевода (демонстрация больного)» (1993), «Рак легкого» (1994), «Новые аспекты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого: механизм, реализация, эффект» (1994), «Успехи и неудачи “молекулярной хирургии” рака легкого» (1997).

Профессор Давыдов передавал своим многочисленным ученикам не только знания, обучая виртуозной хирургической технике, но и свое уникальное отношение к жизни, профессии и пациентам. Под его руководством защищено 44 диссертации, среди которых 20 докторских.

Его отличали невероятная интуиция клинициста и преданность онкохирургии, которой он занимался со всей присущей ему страстью, готовность идти на риск ради малейшего шанса для спасения жизни пациента, смелость и принципиальность в решении организационных вопросов.

Благодаря филигранной технике хирурга Давыдова ученики называли его «Паганини хирургии». Он всегда делал то, что считал правильным и нужным по отношению к пациенту, не ссылаясь на общественную и научную деятельность. Для него процесс операции был сравним с искусством. Михаил Иванович всегда был верен своим учителям Н.Н. Блохину и Б.Е. Петерсону, идеалом хирурга считал Н.И. Пирогова. Михаил Иванович сохранил хирургический кураж до зрелого возраста. Он был любимым коллегой, с которым было легко работать, но невозможно конкурировать профессионально. Даже в последние годы, когда М.И. Давыдов болел, он, как магнит, притягивал к себе учеников и коллег, ярко комментируя их деятельность, успехи и неудачи.

М.И. Давыдов был награжден орденами Почета (2002), «За заслуги перед отечеством» IV степени (2016).

Михаил Иванович был и будет ярчайшей звездой онкохирургии, изменившей представления об онкологии, еще на один шаг приблизив человечество к победе над раком.

Мы скорбим о его безвременном уходе, Михаил Иванович навсегда останется в сердцах его учеников, соратников, коллег, друзей и тысяч пациентов.

**Коллеги, друзья и сотрудники
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

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