

Проблемы терапии и поиска куративных опций при младенческом остром В-клеточном лимфобластном лейкозе: клинический случай

Е.Б. Мачнева^{1,2}, К.А. Сергеенко¹, Н.А. Батманова¹, М.А. Шервашидзе¹, Т.Т. Валиев¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru;
Карина Андреевна Сергеенко karina_s19@mail.ru

Младенческий острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) представляет собой редкое заболевание, развивающееся у детей первого года жизни, склонное к агрессивному течению, сочетанию неблагоприятных прогностических факторов, частым рецидивам и «переключению» линии опухолевых клеток с лимфоидной на миелоидную. Кроме того, особенности физиологии и высокая уязвимость организма младенца к влиянию неблагоприятных внешних факторов обуславливают высокую частоту тяжелых осложнений как основного заболевания, так и проводимого специфического лечения, что ограничивает возможности терапии и снижает вероятность благоприятного исхода у таких пациентов. В связи с этим не вызывает сомнений высокая актуальность поиска новых куративных опций, повышающих эффективность и снижающих токсичность терапии В-ОЛЛ у младенцев. Учитывая редкость данного варианта лейкоза, для повышения эффективности его терапии важны как фундаментальные исследования особенностей биологии заболевания и обширные клинические исследования, так и обмен опытом между трансплантационными центрами, участвующими в лечении таких пациентов. Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует основные проблемы терапии младенческого В-ОЛЛ: инициальное наличие совокупности неблагоприятных прогностических факторов (перестройка гена MLL, отсутствие экспрессии CD10 на опухолевых клетках, возраст младше 3 месяцев, гиперлейкоцитоз и поражение центральной нервной системы при манифестации), «переключение» линии бластных клеток с лимфоидной на миелоидную, уже на этапе индукционной терапии плохой ответ на глюкокортикоиды и развитие тяжелых осложнений, ограничивающих возможности интенсификации терапии, рефрактерное течение, рецидив на поздних сроках после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При этом индивидуализированный подход и применение новых методов лечения, включая иммунотерапию, клеточную терапию и индукторы апоптоза, позволили спустя год после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достичь у пациента клинико-гематологической ремиссии с отрицательной минимальной остаточной болезнью даже после рецидива лейкоза.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, младенцы, MLL, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив

Для цитирования. Мачнева Е.Б., Сергеенко К.А., Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Проблемы терапии и поиска куративных опций при младенческом остром В-клеточном лимфобластном лейкозе: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):89–96.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

К.А. Сергеенко: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

М.А. Шервашидзе: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии и клеточных технологий) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева, К.А. Сергеенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Problems of therapy and search for curative options in infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia: a clinical case

E.B. Machneva^{1,2}, K.A. Sergeenko¹, N.A. Batmanova¹, M.A. Shervashidze¹, T.T. Valiev¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia

Infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a rare leukemia that develops in children of the first year of life, prone to an aggressive course, a combination of unfavorable prognostic factors, frequent relapses and “switching” of tumor cell differentiation from lymphoid to myeloid. In addition, the physiological features and high vulnerability of the infant's body to the influence of unfavorable external factors cause a high frequency of severe complications of both the underlying disease and the specific treatment, which limits the possibilities of therapy and reduces the likelihood of a favorable outcome in such patients. In this regard, there is no doubt that the search for new curative options that increase the effectiveness and reduce the toxicity of therapy for B-ALL in infants is highly relevant. Given the rarity of this type of leukemia, fundamental studies of the biology of infantile leukemia, extensive clinical trials, and exchange of experience between transplant centers involved in the treatment of such patients are important for improving the effectiveness of its therapy. The clinical case presented in this article demonstrates the main problems of therapy for infantile B-ALL: the initial presence of a set of unfavorable prognostic factors (MLL gene rearrangement, lack of CD10 expression on tumor cells, age under 3 months, hyperleukocytosis, and central nervous system damage at manifestation), “switching” of the blast cell line from lymphoid to myeloid, poor response to glucocorticosteroids and development of severe complications limiting the possibilities of therapy intensification already at the stage of induction therapy, refractory course, relapse at late stages after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Moreover, an individualized approach and the use of new treatment methods, including immunotherapy, cell therapy and apoptosis inducers, allowed the patient to achieve clinical and hematological remission with negative minimal residual disease a year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, even after a relapse of leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infants, MLL, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse

For citation: Machneva E.B., Sergeenko K.A., Batmanova N.A., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Problems of therapy and search for curative options in infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia: a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):89–96.

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist, Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastoses No. 2), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

M.A. Shervashidze: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Cell Technologies), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastoses No. 1), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

E.B. Machneva, K.A. Sergeenko: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev: review of publications on the topic of the article, development of article design, writing the text of the article, preparing a list of references

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Введение

Младенческий острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является редким заболеванием, которое развивается у детей в течение первого года жизни и отличается по своей биологии от ОЛЛ у детей старше года [1–3]. Частота его встречаемости составляет

около 2,5–5,0 % всех случаев ОЛЛ у детей [4, 5].

Младенческий ОЛЛ обычно имеет В-клеточное происхождение (В-ОЛЛ), высокую частоту аномалий хромосомы 11q23, включающих перестройку гена *MLL* (mixed lineage leukemia)/*KMT2A* (histone-lysine N-methyltransferase 2A), примитивный иммунофено-

типа В-клеток, характеризующийся отсутствием экспрессии CD10 (прогениторные В-клетки), высокую опухолевую массу при манифестации и более агрессивное течение по сравнению с В-ОЛЛ у детей старше года [1, 6].

Прослеживаются возрастные особенности как патогенетических характеристик, так и клинического течения младенческого В-ОЛЛ. Так, в исследованиях показано, что такие неблагоприятные прогностические факторы, как гиперлейкоцитоз при манифестации, вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и CD10-негативный иммунофенотип, встречаются чаще у детей младше 3 месяцев [1]. Кроме того, «переключение» (конверсия) лейкоза с В-клеточной линии на миелоидную также является неблагоприятным фактором и встречается чаще у детей первых 3 месяцев жизни [1]. Для объяснения феномена «переключения» линии было предложено несколько механизмов:

- отбор минорного клона лейкозных клеток, устойчивых к химиотерапии, отличающегося по линии от основного клона;
- перепрограммирование злокачественных плорипотентных стволовых клеток;
- прямая трансдифференцировка, непрямая дедифференцировка или редифференцировка В-клеток-предшественниц в миелоидные клетки [1, 7].

Однако данные теории не объясняют, почему у более младших пациентов с младенческим В-ОЛЛ, особенно у новорожденных, наблюдается высокая частота конверсии. Поскольку младенчество является особым периодом перехода от внутриутробной к внеутробной жизни, материнские гормоны и/или факторы окружающей среды, связанные с рождением, вероятно, могут усиливать нестабильность клеточной линии [1].

Лечение младенческого В-ОЛЛ включает интенсивный многокомпонентный химиотерапевтический режим, основанный на принципах терапии ОЛЛ, нередко в сочетании с элементами терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [1, 6]. Наиболее обширные клинические исследования младенческого ОЛЛ

в мире проводятся 3 основными группами: Interfant в Европе, Cancer and Leukemia Group (COG) в Северной Америке и Japanese Pediatric Leukemia Study Group (JPLSG) в Японии. Терапевтический подход во всех исследовательских группах основан на стратификации риска, включающей статус *KMT2A*-г (KMT2A-rearranged) и возраст (таблица).

Всем пациентам проводится индукционная и консолидирующая терапия, а далее в группах промежуточного и низкого риска – поддерживающая терапия с мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ). Для группы высокого риска, а также при плохом ответе на глюкокортикоиды в период индукции и при персистенции МОБ показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии [8, 9]. При «переключении» линии лейкоза с лимфоидной на миелоидную продолжение терапии проводится по схеме лечения ОМЛ и включает интенсивную многокомпонентную химиотерапию для индукции ремиссии с последующей консолидацией алло-ТГСК [8].

Рецидивы и рефрактерное течение младенческого ОЛЛ встречаются часто и обусловлены появлением со временем популяции опухолевых клеток, резистентной к химиотерапии [8, 10]. Типичная картина неудач при лечении младенческого ОЛЛ с *KMT2A*-г заключается в достижении быстрой полной ремиссии с помощью индукционной химиотерапии, но с рецидивом через несколько месяцев во время консолидирующей терапии. Следовательно, неблагоприятные исходы лечения обусловлены в первую очередь появлением химиорезистентной популяции с течением времени. Низкие показатели повторной ремиссии (около 40 %) и очень низкая выживаемость после рецидива (около 20 %) согласуются с этой гипотезой [6, 8].

В качестве альтернативных терапевтических стратегий при рецидивах и рефрактерном течении младенческого В-ОЛЛ в ряде исследований рассматривалось применение эпигенетических агентов (в частности, азаситидина), ингибиторов FLT3 отдельно или в сочетании с плериксафором, иммунотерапии (блинатумомаб). Применение блинатумомаба при рецидиве

Стратификация риска ОЛЛ у младенцев [8]

Risk stratification of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in infants [8]

| Риск Risk | Interfant | COG | JPLSG | Примерная безрецидивная выживаемость Approximate relapse-free survival |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| Высокий High | <i>KMT2A</i> -г, возраст < 6 месяцев и лейкоцитоз ≥ 300 000 кл/мкл <i>KMT2A</i> -г, age < 6 months, and leukocytosis ≥ 300,000 cells/microliter | <i>KMT2A</i> -г и возраст < 3 месяцев <i>KMT2A</i> -г and age < 3 months | <i>KMT2A</i> -г, возраст < 6 месяцев и поражение ЦНС <i>KMT2A</i> -г, age < 6 months and CNS involvement | 20 % |
| Промежуточный Intermediate | <i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion | <i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion | <i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion | 50 % |
| Низкий Low | Wild-type <i>KMT2A</i> | Wild-type <i>KMT2A</i> | Wild-type <i>KMT2A</i> | 75 % |

Note. CNS – central nervous system.

или рефрактерном течении младенческого В-ОЛЛ с *KMT2A*-г в сочетании с химиотерапевтическим протоколом может служить эффективной опцией для достижения ремиссии перед алло-ТГСК. При этом одним из лимитирующих факторов является неравномерная экспрессия антигена CD19 при лейкозах с *KMT2A*-г, а также вероятность иммунологического «переключения» с лимфоидного фенотипа CD19⁺ на миелоидный фенотип CD19⁻ при иммунотерапии, направленной на CD19 [8, 11–13].

Также появляются данные об успешном применении индуктора апоптоза опухолевых клеток венетоклакса с достижением стабилизации заболевания у пациентов с рецидивами младенческого лейкоза, в том числе при «переключении» клеточной линии с лимфоидной на миелоидную [14].

Наряду с агрессивным течением проблемой терапии младенческого В-ОЛЛ является также высокая частота осложнений, связанных с основным заболеванием и его терапией и обусловленных как тяжестью самого лейкоза, так и особенностями физиологии и высокой уязвимостью организма младенца. Нередко развитие токсических, инфекционных и специфических осложнений ограничивает возможности терапии, ее продолжения в полном объеме и интенсификации и может явиться причиной летальности [8]. Сочетание данных проблем делает крайне сложным выбор тактики ведения пациентов с младенческим В-ОЛЛ, что продемонстрировано в представленном клиническом случае.

Клинический случай

Пациент M. манифестация заболевания произошла в возрасте 2 месяцев, когда в связи с развитием лихорадки и диареи мальчик поступил в инфекционный стационар по месту жительства. При обследовании по данным клинического анализа крови выявлены гиперлейкоцитоз до $298 \times 10^9/l$, тяжелая анемия (концентрация гемоглобина – 55 г/л), тромбоцитопения до $45 \times 10^9/l$. С предварительным диагнозом «острый лейкоз» ребенок экстренно госпитализирован в НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В связи с тяжестью состояния (гиперлейкоцитоз, интоксикационный синдром, гепатосplenомегалия, полисерозит) пациент поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным дообследования установлен диагноз: ОЛЛ, иммунологический вариант В-І с коэкспрессией NG-2, группа высокого риска, первый острый период. Определялся иммунофенотип опухолевых клеток, характерный для младенческого ОЛЛ (с отсутствием экспрессии CD10): CD19 – 100,0 %, CD22 – 100 %, CD34 – 45,0 %, CD38 – 100,0 %, CD58 – 100,0 %, iCD79a (цитоплазматический) – 100,0 %; бластные клетки – 92,0 %, CD10 – 0,0 %, CD117 – 0,0 %, CD11b – 0,0 %, CD13 – 0,0 %, CD14 – 0,0 %, CD16 – 0,0 %, CD20 – 0,0 %, CD33 – 0,0 %, CD3 – 0,0 %, CD45 – 100,0 %, CD56 – 0,0 %, CD7 – 0,0 %, IgM – 0,0 %, Kappa – 0,0 %, Lambda – 0,0 %,

NG-2 – 80,0 %, iCD3 (цитоплазматический) – 0,0 %, iIgM (цитоплазматический) – 0,0 %, iMPO (цитоплазматический) – 0,0 %. Экспрессия NG-2 позволяет предположить перестройку MLL. По данным цитогенетического исследования костного мозга при стандартном кариотипировании обнаружена вариантная форма *t(4;11)(q21;q23)*, которая подтверждена при исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Пациенту начато лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009, при этом инициальная ломбальная пункция не проводилась в связи с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/l$ и тромбоцитопенией. На фоне терапии отмечались лабораторные признаки синдрома острого лизиса опухоли (мочевая кислота – 1067 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа – 5165 Ед/л), в связи с чем проводилась процедура вено-венозной гемодиафилtrации, а также развитие лихорадки и геморрагического колита, которые разрешились на фоне комплексной противомикробной, гемотрансфузионной, гемостатической терапии.

После стабилизации состояния ребенок переведен в профильное отделение, где была продолжена полихимиотерапия. Однако при контрольных исследованиях констатировано первичное поражение ЦНС, а также «переключение» линии дифференцировки бластной популяции с лимфоидной на миелоидную – патологические бластные клетки в костном мозге на 15-й день терапии были представлены 2 популяциями: В-клеточная составила 13,5 %, миелоидная – 44,0 %. Таким образом, уточнен диагноз: ОЛЛ, иммунологический вариант В-І с коэкспрессией NG-2, *t(4;11)(q21;q23)*, гиперлейкоцитоз, группа высокого риска, ЦНС-статус – 3, первый острый период, полихимиотерапия по программе ALL IC-BFM 2009, Switch ОМЛ.

Специальное лечение продолжено по протоколу AML-BFM-2004 (блок ADE) с последующей оценкой ответа и решением вопроса о проведении алло-ТГСК в первой ремиссии. Однако выполнение полного объема полихимиотерапии было ограничено в связи с развитием у пациента на фоне аплазии кроветворения тяжелых жизнеугрожающих осложнений: лихорадки, ассоциированной с *Candida parapsilosis*, септического шока, двусторонней плевропневмонии, отека легких, правостороннего плеврита, веноокклюзионной болезни печени (гипербилирубинемия, гепатомегалия, коагулопатия, рефрактерная тромбоцитопения, отечный синдром, гидроторакс, гидроперикард, асцит), желудочно-кишечного кровотечения. Пациенту проводились комбинированная антимикробная, патогенетическая, симптоматическая терапия, искусственная вентиляция легких. После стабилизации состояния ребенок переведен в профильное отделение, где по данным обследования зафиксирована стабилизация основного заболевания.

Учитывая тяжесть состояния пациента, обусловленную течением основного заболевания и развитием осложнений на фоне проведения специфической терапии, дальнейшее продолжение высокодозной полихимиотерапии было ассоциировано с высоким риском летального

исхода, в связи с чем начата сдерживающая химиотерапия с использованием азасцитидина и венетоклакса. На 14-е сутки от начала лечения по данным исследования костного мозга бластные клетки не обнаружены, МОБ составляла 0,023 %, патологическая бластная популяция имела миелоидный иммунофенотип. По окончании курса терапии мониторинг МОБ показал наличие 0,321 % В-клеточной популяции бластных клеток и 0,083 % – миелоидной.

С учетом стабильного соматического статуса пациенту продолжено лечение по программе AML-BFM-2004 (блок hAM). На 22-е сутки от начала полихимиотерапии отмечалось развитие генерализованного судорожного приступа, в отделении реанимации и интенсивной терапии состояние стабилизировано, проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, выявлены признаки задней обратимой энцефалопатии на фоне прогрессии основного заболевания. В ликворе обнаружены опухолевые клетки с миелоидным и лимфоидным иммунофенотипами. Учитывая экспрессию CD19 на поверхности 100 % опухолевых В-клеток, по жизненным показаниям проведена иммунотерапия препаратом блинатумомаб, выполнялись еженедельные ломбальные пункции с интракраниальным введением химиопрепараторов. По окончании терапии по результатам исследования костного мозга и ликвора констатирована клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия.

С учетом достижения МОБ-негативной ремиссии через 14 дней от окончания иммунотерапии блинатумомабом ребенку выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора. Предтрансплантационное кондиционирование включало флурадарбин 120 мг/м², треосульфан 36 г/м², мелфалан 120 мг/м². Трансплантацию периферических гемопоэтических стволовых клеток от HLA-идентичного родственного донора (сестры) пациент перенес удовлетворительно, профилактика реакции «трансплантат против

хозяина» включала ритуксимаб 375 мг/м² в день –1, абатаципент 10 мг/кг в дни –1, +7, +14, +21, +28, руксолитиниб 10 мг/м²/сут со дня –1 от трансплантации. Клеточность трансплантата по CD34⁺ составила 15,17 × 10⁶/кг массы тела реципиента. Восстановление лейкопозза зафиксировано на +10-е сутки, в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие треосульфан-ассоциированной токсикоза III степени, орофарингеального мукозита III степени, энтероколита сочетанной инфекционно-иммунной этиологии IV степени с эпизодом желудочно-кишечного кровотечения. На фоне проводимой терапии осложнения купированы. К +60-м суткам от алло-ТГСК иммуносупрессивная терапия полностью отменена.

На +60-е сутки после алло-ТГСК у пациента констатированы МОБ-негативная ремиссия основного заболевания, полный донорский гемопоэтический химеризм. Учитывая наличие неблагоприятных прогностических факторов в отношении рецидива лейкоза (возраст манифестации заболевания, химерный ген КМТ2А/AFF1, рефрактерное течение лейкоза, смена бластной линейной дифференцировки на фоне терапии), с профилактической противоопухолевой целью проводилась индивидуальная терапия NK-клетками от полностью HLA-совместимого донора (сестры) ежемесячно. Инициальная доза составила 1 × 10⁶/кг массы тела реципиента, далее – 5 × 10⁶/кг массы тела реципиента.

На +180-е сутки от алло-ТГСК в связи с развитием у пациента судорожного синдрома выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой в правой теменно-затылочно-височной области с распространением в полость правого бокового желудочка выявлены опухолевое образование неправильной формы, неоднородной солидной структуры, размерами 5,6 × 5,2 × 5,2 см, выраженный перифокальный отек вещества мозга (рис. 1). Учитывая объем и расположение образования, проведение биопсии опухоли и ломбальной пункции невозможно в связи с высоким риском тяжелых осложнений.

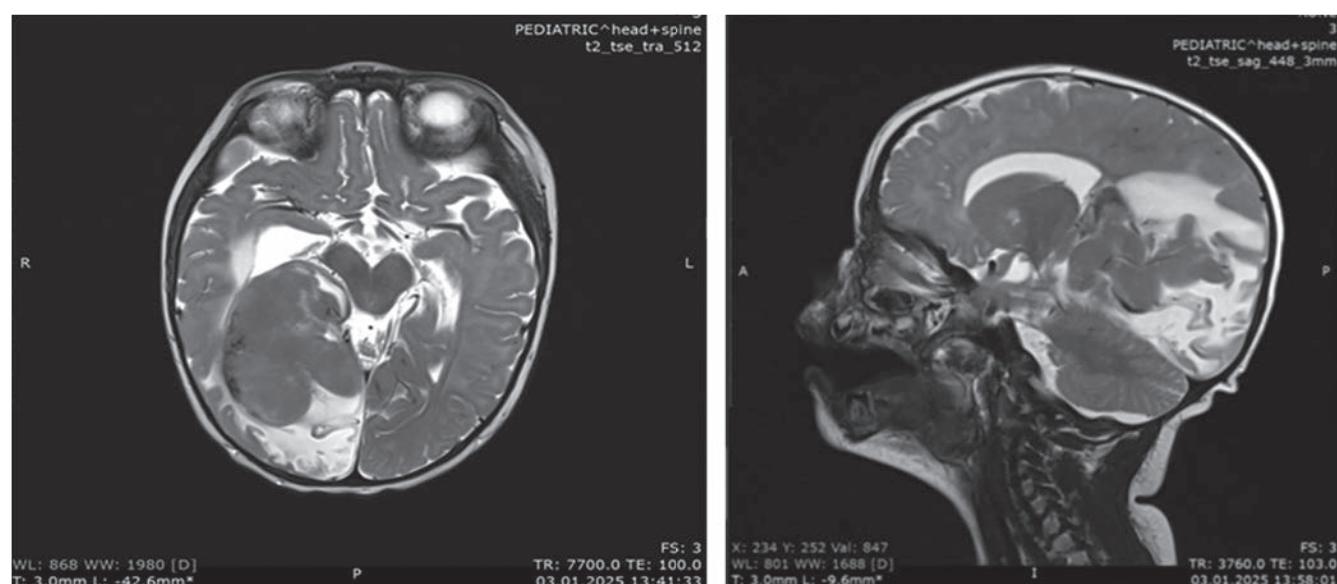


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением в дебюте ЦНС-рецидива

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement at the onset of CNS relapse

нений. Однако, принимая во внимание основной клинический диагноз пациента, а также объем проведенного противоопухолевого лечения, наиболее вероятный злокачественный генез образования из клеток гемопоэтической природы, начата противоопухолевая терапия по схеме: венетоклакс 25 мг/сут в дни 1–3, 50 мг/сут в дни 4–6, 100 мг/сут в дни 7–21, азацитидин 75 мг/м²/сут в дни 1–7, цитарабин 40 мг/м²/сут в дни 1–10. По данным контрольного обследования на фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде сокращения размеров опухолевого образования на 86 %, в костном мозге МОБ составляла 0 %, однако в ликворе обнаружена патологическая бластная популяция клеток с В-линейным иммунофенотипом 100 %, экспрессией CD19 – 100 %, CD22 – 100 %. Таким образом, констатирован изолированный ЦНС-рецидив В-ОЛЛ.

Учитывая тяжелый соматический и неврологический статус пациента, проведение в качестве радикального метода лечения повторной алло-ТГСК от альтернативного донора не представлялось возможным в связи с высоким риском развития летальных осложнений. Еженедельно проводилась интрапекальная химиотерапия, выполнено 7 пункций, санация ликвора достигнута после 4-го введения, по данным МРТ головного мозга сохранялась положительная динамика в виде уменьшения размеров объемного образования. Проведен повторный курс азацитидина в комбинации с венетоклаксом, введение донорских NK-клеток в дозе 5×10^6 /кг массы тела реципиента. Через 1 мес от введения NK-клеточного продукта на фоне гранулоцитопении диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония с развитием дыхательной недостаточности I степени, без выраженной динамики на фоне проводимой комбинированной антимикробной терапии. Учитывая отсутствие признаков микробного воспаления по данным бронхоАльвеолярного лаважа, результаты компьютерной томографии органов грудной клетки,

клинико-инструментальная картина расценена как проявление легочной формы реакции «трансплантат против хозяина», назначена иммуносупрессивная терапия (FAM-триада, абатаципт), на фоне которой изменения в легочной ткани разрешились.

При контрольном обследовании через год после алло-ТГСК у пациента сохраняется клинико-гематологическая ремиссия и по результатам иммунофенотипирования костного мозга и ликвора наблюдается МОБ-отрицательный статус. По данным МРТ головного мозга (рис. 2) в области ранее определявшегося объемного образования визуализируются изменения с участками пропитывания гемосидерином/некрозами вправой теменно-затылочно-височной области размерами $2,4 \times 0,9 \times 1,1$ см (лечебный патоморфоз?), при внутреннем контрастировании сохраняется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата в зоне патологических изменений, вероятнее всего, за счет нарушения целостности гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, через год после алло-ТГСК у пациента сохраняется клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия. С противорецидивной целью планируется продолжение противоопухолевого лечения на основе венетоклакса в комбинации с клеточной терапией NK. Схема проводимой пациенту терапии представлена на рис. 3.

Обсуждение и заключение

Младенческий В-ОЛЛ – одна из самых сложных клинических ситуаций в детской гематологии. Особенности организма младенца и агрессивная природа младенческого лейкоза приводят к тому, что при применении стандартных подходов и протоколов терапии излечивается лишь небольшое число пациентов. В связи с этим очевидна необходимость проведения клинических исследований новых методов лечения. Несмотря на то что в основном неудачи терапии младенческих лейкозов связаны с их рецидивами или

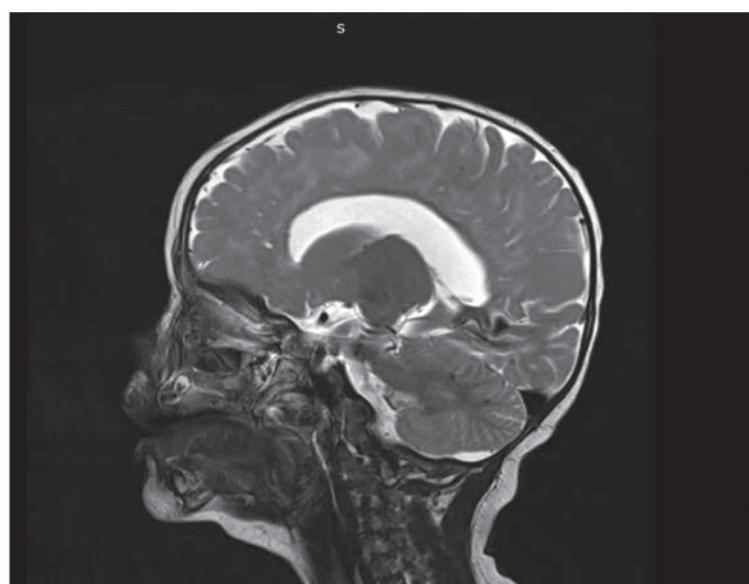
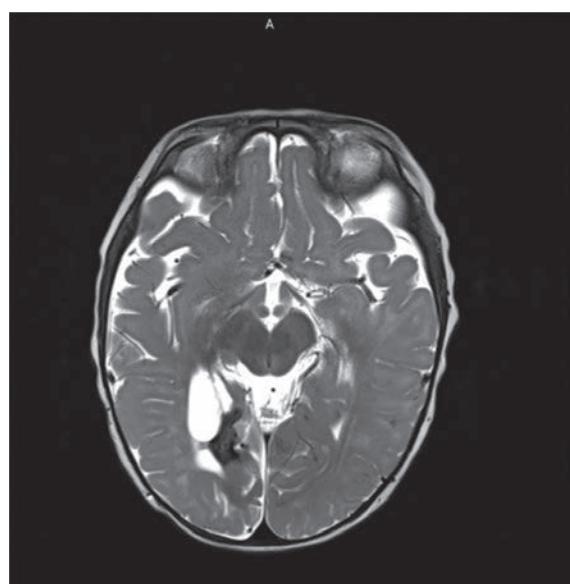


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением после 2 курсов полихимиотерапии на основе венетоклакса

Fig. 2. Contrast-enhanced MRI of the brain after 2 courses of venetoclax-based chemotherapy

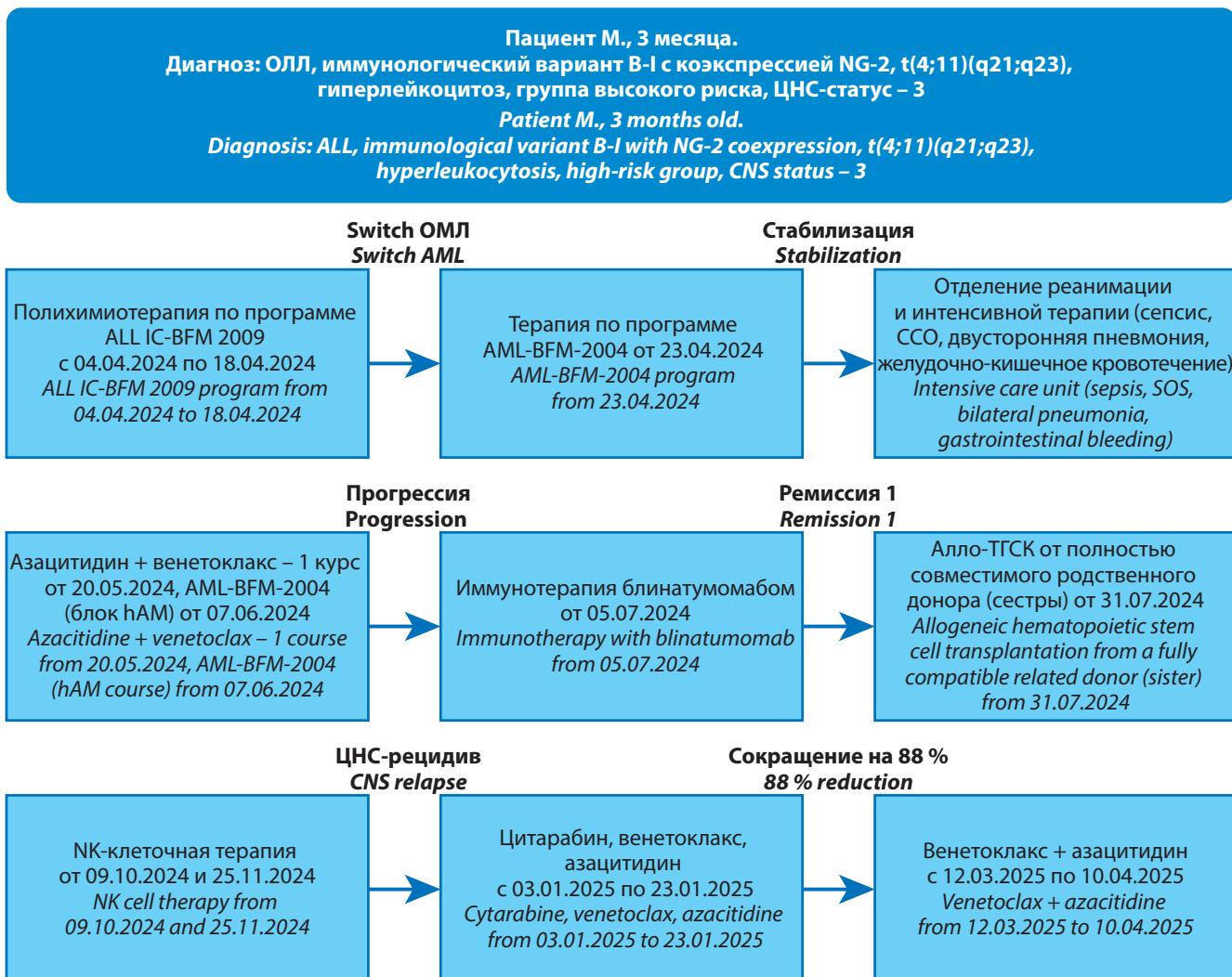


Рис. 3. Схема проведенной терапии

Fig. 3. Treatment plan provided. AML – acute myeloid leukemia

рефрактерным течением, большую проблему также представляют заболеваемость и смертность, обусловленная осложнениями терапии, а также отдаленные последствия, ограничивающие продолжительность жизни пациентов [14]. На представленном в статье клиническом примере продемонстрированы основные проблемы лечения младенческого В-ОЛЛ: инициальное наличие совокупности неблагоприятных прогностических факторов (перестройка гена *MLL*, отсутствие экспрессии CD10 на опухолевых клетках, возраст младше 3 месяцев, гиперлейкоцитоз и поражение ЦНС при манифестации), переключение линии бластных клеток с лимфоидной на миелоидную, уже на этапе индукционной терапии плохой ответ на глюкокортикоиды и развитие тяжелых осложнений, ограничивающих возможности интенсификации терапии, рефрактерное течение, ЦНС-рецидив на поздних сроках после алло-ТГСК. Однако,

несмотря на совокупность этих проблем, индивидуализированный подход и применение новых методов терапии позволили достичь ремиссии у пациента после рецидива. Таким образом, данные исследований, касающиеся уникальной биологии и особенностей клинического течения младенческих лейкозов, позволяют расширить поиск и разработку новых стратегий лечения. Данные стратегии способствуют как снижению частоты рецидивов и успешному достижению ремиссии после рецидива/рефрактерного течения заболевания у таких пациентов, так и уменьшению токсичности, связанной с лечением, а следовательно, улучшению показателей выживаемости. Учитывая редкость младенческих лейкозов, обмен опытом, сотрудничество трансплантационных центров и публикации результатов терапии таких пациентов необходимы для более глубокого понимания природы этого заболевания и улучшения эффективности его лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knez V., Liu X., Schowinsky J., Pan Z., Wang D., Lorsbach R., Lu C., Luedke C., Haag M., Carstens B., Swisshelm K., Yang L.H., Jug R., Wang E., Liang X. Clinicopathologic and genetic spectrum of infantile B-lymphoblastic leukemia: a multi-institutional study. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1006–13. doi: 10.1080/10428194.2018.1508667.
2. Van der Linden M., Valsecchi M., De Lorenzo P., Möricker A., Janka G., Leblanc T.M., Felice M., Biondi A., Campbell M., Hann I., Rubnitz J.E., Stary J., Szczepanski T., Vora A., Ferster A., Hovi L., Silverman L.B., Pieters R. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood*. 2009;114:3764–8. doi: 10.1182/blood-2009-02-204214.
3. Kang H., Wilson C., Harvey R. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119:1872–81. doi: 10.1182/blood-2011-10-382861.
4. Mansoor N., Imran S., Maqsood S., Pasha S., Jabbar N. Infantile B-lymphoblastic leukemia: a case series and review of the literature. *J Int Med Res*. 2023;51(4):3000605231167789. doi: 10.1177/0300605231167789.
5. Neupane P., Dahal P., Acharya B. A case report on acute lymphoblastic leukemia in a 10 days old neonate. *Am J Med Case Rep*. 2015;3:95–7. doi: 10.12691/ajmcr-3-4-2.
6. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., Hovi L., LeBlanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka G., Rubnitz J., Silverman L., Stary J., Campbell M., Li C.-K., Mann G., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Grazia Valsecchi M. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2007;370:240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.
7. Jiang J.-G., Roman E., Nandula S.V., Murty V.V.S., Bhagat G., Alobeid B. Congenital *MLL*-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) switched lineage at relapse to acute myelocytic leukemia (AML) with persistent t(4;11) and t(1;6) ranslocations and JH gene rearrangement. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1223–7. doi: 10.1080/10428190500086055.
8. Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood*. 2019;133(3):205–14. doi: 10.1182/blood-2018-04-785980.
9. Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., De Rossi G., Felice M., Lausen B., Leblanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka-Schaub G., Rubnitz J., Silverman L.B., Stary J., Campbell M., Li C.K., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G., Pieters R.; Interfant-99 Study Group. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116(15):2644–50. doi: 10.1182/blood-2010-03-273532.
10. Driessens E.M.C., de Lorenzo P., Campbell M., Felice M., Ferster A., Hann I., Vora A., Hovi L., Escherich G., Li C.K., Mann G., Leblanc T., Locatelli F., Biondi A., Rubnitz J., Schrappe M., Silverman L., Stary J., Suppiah R., Szczepanski T., Valsecchi M., Pieters R. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia*. 2016;30(5):1184–7. doi: 10.1038/leu.2015.246.
11. Gardner R., Wu D., Cherian Min Fang S., Hanafi L.-A., Finney O., Smithers H., Jensen M.C., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of *MLL*-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood*. 2016;127(20):2406–10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547.
12. Matsui M., Yasu T., Makimoto A., Yuza Y. Pharmacokinetic analysis of crushed venetoclax tablets combined with azacitidine for recurrent pediatric acute myeloid leukemia (AML). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024;95(1):1. doi: 10.1007/s00280-024-04730-z.
13. Rayes A., McMasters R.L., O'Brien M.M. Lineage switch in *MLL*-rearranged infant leukemia following CD19-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1113–5. doi: 10.1002/pbc.25953.
14. Mejstríková E., Hrusák O., Borowitz M.J., Whitlock J.A., Brethon B., Trippett T.M., Zugmaier G., Gore L., von Stackelberg A., Locatelli F. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):659. doi: 10.1038/s41408-017-0023-x.

Статья поступила в редакцию: 06.12.2025. Принята в печать: 12.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 06.12.2025. Accepted for publication: 12.12.2025.