

*Бабаханова Н.Н., Ибрагимова С.З., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.*

*Детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Узбекистан, Ташкент), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан, Ташкент), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Узбекистан, Ташкент)*

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЛИНАТУМОМАБА ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ (клинический случай)

#### Резюме

Цель исследования – оценка эффективности блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе у детей. Описан клинический случай пациентки 16 лет, поступившая 10.03.2022 г. на стационарное обследование и лечение в 1-е детское отделение в детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГО и КИ, Узбекистан, г. Ташкент), где верифицирован диагноз острый лимфобластный лейкоз на основании комплекса данных клинико-лабораторных исследований. Проводились ком-

плексные стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Проведенное исследование показало, что применение препарата блинатумомаб («блинцит») при ОЛЛ позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, дети, общий анализ крови, миелограмма, blasts, полихимиотерапия, блинотубумаб, клинико-гематологическая ремиссия.

*Babakhanova N.N., Ibragimova S.Z., Matkarimova D.S., Boboev K.T.*

*Children's Center for Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Uzbekistan, Tashkent), Tashkent Medical Academy (Uzbekistan, Tashkent), Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Uzbekistan, Tashkent)*

### EXPERIENCE WITH THE USE OF BLINATUMOMAB IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

#### Abstract

Evaluation of the effectiveness of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia in children. The material for the study was patient N., 16 years old, who was admitted on March 10, 2022 for inpatient examination and treatment in the 1st children's department at the Children's Center for Hematology, Oncology and Clinical Immunology (DCGOI, Uzbekistan, Tashkent), where diagnosis of acute lymphoblastic leukemia based on a set of data from clinical and laboratory studies.

Comprehensive standard clinical, laboratory and instrumental studies were conducted. The study showed that after the use of the drug blinatumomab ("blincyto") in ALL, it is possible to achieve a complete clinical and hematological remission of the disease.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, children, complete blood count, myelogram, blasts, polychemotherapy, blinatumomab, clinical and hematological remission.

**Введение.** Острые лейкозы (ОЛ) представляют гетерогенную группу злокачественных заболеваний системы кроветворения [1,2], которые характеризуются появлением опухолевого клона из клеток-предшественников лимфоидной или миелоидной линии дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов и приводящего к вытеснению нормальных элементов гемопоэза с последующей инфильтрацией различных тканей и органов [3,4]. Являясь наиболее часто встречаемой злокачественной неоплазией (38-40%) в детском и подростковом возрасте, ОЛ в своём естественном течении неизбежно приводят к фатальному исходу [1,5]. При этом в структуре всех ОЛ среди детей по частоте встречаемости доминирует лимфобластная форма заболевания (ОЛЛ), доля которого достигает 76-85% [6,7], что связано с высокой

напряженностью пролиферативных процессов у детей, на фоне которых повышается предрасположенность к возникновению спонтанных мутаций лимфоцитов [8,9].

Одним из наиболее значимых достижений современной медицины является высокая эффективность полихимиотерапии (ПХТ) у детей с ОЛЛ, которая позволяет добиться излечения у 80% пациентов [10]. Между тем, у оставшейся части пациентов положительных результатов лечения добиться не удается [11]. Все это подтверждает необходимость поиска новых лекарственных средств и разработки наиболее действенных протоколов ПХТ для достижения излечения резистентных к существующим протоколам лечения случаев заболевания.

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка эффективности блинатумомаба при

остром лимфобластном лейкозе у детей.

**Материал и методы.** Объектом исследования послужила пациентка Н. 16 лет, поступившая 10.03.2022 на стационарное обследование и лечение в 1-е детское отделение в детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГОи КИ, Узбекистан, г. Ташкент) с диагнозом острый лейкоз.

Методы исследования включали проведение общего клинического анализа крови (ОАК), подсчет миелограммы, биохимический анализ крови (БАК), коагулограмму, общий анализ мочи (ОАМ), ПЦР исследование на HBs и HCV, FISH и инструментальное исследование (УЗИ органов брюшной полости).

Результаты. Пациентка поступила в отделение 10.03.2022 в тяжёлом состоянии с жалобами на слабость, вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита, повышение температуры.

Из анамнеза выявлено, что заболевание началось в феврале 2022 г. с повышения температуры тела до 38,5°C и першения в горле, в связи с чем была обследована у врача-оториноларинголога, который назначил антибиотикотерапию. На фоне антибиотикотерапии першение в горле прошло, однако повышение температуры до 37,5°C сохранялось, к тому же присоединилось головокружение, слабость и вялость. По рекомендации участкового врача сдан анализ на ОАК, в котором обнаружено увеличение количества лейкоцитов до  $40,5 \times 10^9$ /л. После обследования в консультативной поликлинике ДЦГО и КИ с выявленным в миелограмме бластозом (88%) госпитализирована с диагнозом острый лейкоз в 1-е детское отделение ДЦГО и КИ (Узбекистан, г. Ташкент).

При объективном осмотре общее состояние больной тяжелое за счёт основного заболевания, сознание ясное, на осмотр и манипуляции реагирует адекватно. Кожа и видимые слизистые бледной окраски, чистые. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Периферические подчелюстные и подмышечные лимфоузлы мелкие (0,3 см), мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Дыхание свободное через нос, зев слегка гиперемирован без налёта, миндалины увеличены, на вид рыхлые. В легких аускультативно – жестковатое дыхание, перкуторно – ясный легочной звук. Тоны сердца приглушены, умеренная тахикардия, границы сердца в пределах возрастных норм. Пульс 78 ударов в мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД – 100/70 мм рт. ст. В ротовой полости – явления стоматита в виде единичных высыпаний, язык влажный, чистый. Живот округлой формы при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка у края реберной дуги, не чувствительные. Аускультативно перистальтика кишечника сохранена. Стул 1 раз в сутки, без патологических примесей. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Диурез не нарушен, моча

соломенно-желтого цвета.

В ОАК от 10.03.22: гемоглобин (Гб) – 106,0 г/л, эритроциты –  $3,50 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $55,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $40,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 45%, лимфоциты – 88%, моноциты – 2%, СОЭ – 35 мм/час. 11.03.2022 с диагностической целью пациентке произведена пункция костного мозга (КМ) из задне-верхней ости подвздошной кости. В миелограмме от 11.03.2022: пунктат умеренно богат миелокариоцитами, состав его мономорфный, имеется тотальная (95,2%) инфильтрация КМ бластными клетками, которые по морфологии могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам типа L1. Нормальные ростки резко сужены, практически отсутствуют. При цитохимическом исследовании бластных клеток КМ реакция на миелопероксидазу отрицательная. Заключение: картина КМ соответствует диагнозу «острый лейкоз». По морфохимическим особенностям бластные клетки могут быть отнесены к лимфобластам. Все ростки костномозгового кроветворения редуцированы.

Результаты FISH анализа от 11.03.2022: FISH-транслокации не обнаружены.

Анализ ликвора от 12.03.2022: бесцветный, прозрачный, белок – 0,033%, лейкоциты – 0-1, эритроциты – 0.

С согласия родителей начата полихимиотерапия (ПХТ) по программе ОЛЛ-МБ-2015 с 14.03.2022, курс индукционной терапии группы С (дексаметазон 9,0 мг внутрь по схеме, винкристин 2,0 мг в/в №4 (22.03; 29.03; 5.04; 12.04), даунорубин 70 мг в/в №2); онкаспар 2,5 мг в/в капельно 25.03.2022.

Инtrateкально произведено введение метотрексата 12 мг, цитозара 50 мг, преднизолона 10 мг №5 (14.03; 22.03; 29.03; 5.04; 12.04.2022).

Сопроводительная терапия включала введение цефтриаксона 2 г x 2 раза в день в/в, флуконазола 100 мл (200 мг) x 1 раз в день в/в.

В биохимическом анализе крови от 15.03.2022 г. обнаружено повышение глюкозы в крови до еды – 7,3 ммоль/л и после еды – 10,2 ммоль/л. В связи с этим 18.03.2022 проконсультирована эндокринологом и установлен диагноз: гипергликемический синдром.

С 28.03.2022 у пациентки наблюдалось повышение температуры тела до 37,5-37,6°C. К лечению добавлен амфотерицин В по 50 мл в/в в течение 6 часов.

В миелограмме на 15-й день ПХТ от 24.03.2022: пунктат КМ малоклеточный, бласты – 43,6%; лимфоциты – 16,8%, мегакариоцитов не найдено.

В миелограмме на 36-й день ПХТ от 21.04.2022: пунктат КМ малоклеточный, подсчитано из 2-х препаратов 100 клеток; бласты – 2,0%; лимфоциты – 53%, мегакариоцитов не найдено.

В ОАК от 28.04.2022: Нв – 93 г/л, эритроциты – 3,16 млн, тромбоциты – 74,2 тыс., лейкоциты – 3,68 тыс., нейтрофилы – 58,6%, лимфоциты – 38,6%, мо-

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ноциты – 2,5%, СОЭ – 40 мм/час.

Результаты анализа на минимальную остаточную болезнь (МОБ) от 28.04.2022: Заключение - В-ALL МОБ <0.7%.

С учетом текущей динамики заболевания проведен консилиум врачей с онлайн участием профессора О.В. Алейниковой (Белоруссия, г. Минск) и профессора Н.В. Мяковой (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Россия, г. Москва). Учитывая бластоз в КМ (45,6%) от 24.03.2022 и положительный результат исследования на МОБ решено провести два курса блинатумомаба («блинцито»). Первые восемь дней по 9 мг в/в в течение суток, с восьмого дня до 25 дня по 28 мг в/в в течение суток.

С 10.05.2022 по 18.06.2022 проведен 1 курс терапии блинатумомабом.

В ОАК от 11.05.22: Нв – 110,0 г/л, эритроциты –  $3,52 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $142 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,72 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 65,2%, лимфоциты – 38%, моноциты – 3%, СОЭ – 20 мм/час.

В миелограмме от 21.04.2022: пунктат КМ малоклеточный, подсчитано из 2-х препаратов 100 клеток; бласты – 2,0%; лимфоциты – 53%, мегакариоцитов не найдено.

Результаты анализа на МОБ от 20.06.2022: В-ALL, МОБ <0.01%.

Обсуждение. Таким образом, ОЛЛ представляет

собой заболевание с весьма сложным и до конца не изученным механизмом развития, при котором терапевтическая эффективность применяемой ПХТ на сегодняшний день остается не всегда предсказуемой. Тем не менее, высокотехнологичные диагностические методы способствуют раннему началу и индивидуальному подбору противоопухолевых препаратов, позволяющие достигнуть высокой эффективности.

Проведенное исследование показало, что применение препарата блинатумомаб («блинцито») при ОЛЛ позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии заболевания.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: Бобоев К.Т.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Бортезомиб в программной терапии рецидивов и рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 106 № 3. – С. 381–389.
2. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета - 2015. – №3. - С. 12-17.
3. Маякова С.А., Немировченко В.С., Попа А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России, Москва, 2014. –9 с.
4. Halford Z., Coalter C., Gresham V., Brown T. A Systematic Review of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Engaging an Old Problem With New Solutions // Annals of Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 55, N 10. – P. 1236-1253.
5. Hunger S. P., Raetz E. How I Treat Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric Population // Blood. – 2020. doi:10.1182/blood.2019004043.
6. Kruth K. A., Fang M., Shelton D. N. et al. Suppression of B-cell development genes is key to glucocorticoid efficacy in treatment of acute lymphoblastic leukemia // Blood. – 2017. - Vol. 129, N 22. – P. 3000–3008.
7. Maude S. L., Teachey D. T., Porter D. L. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia // Blood. –Vol. 125, N 26. – P. 4017–4023.
8. Brown P.A., Lingyun Ji, Xinxin Xu et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults with First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // JAMA. – 2021. – Vol. 325, N 9. – P. 833-842.
9. Pehlivan K.C., Duncan, B.B. & Lee, D.W. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease // Curr Hematol Malig. – 2018. – Vol. 13. – P. 396-406.
10. Pui C.-H., Yang J. J., Hunger S. P. et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, N 27. – P. 2938–2948.
11. Pui C.-H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia // Front. Med. – 2020. – Vol. 14. – P. 689–700.