

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМ МОНОКЛОНАЛЬНЫМ АНТИТЕЛОМ (CD19/CD3) У БОЛЬНОГО С РЕЦИДИВОМ Rh-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С МАССИВНЫМ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТОМ

Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю., Васильева А.Н., Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Боголюбова А.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Больные с рецидивирующим/рефрактерным Rh-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют плохой прогноз и ограниченные возможности лечения. У этой группы больных применяют терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR-T), моноклональными антителами (блинатумомаб, инотузумаб/озогамидин) в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ. Однако при развитии рецидива или рефрактерности после применения одного из этих методов лечения не изучены долгосрочные результаты.

Цель: представить наблюдение применения анти-CD19 CAR Т терапии после терапии блинатумомабом у больного с рецидивирующим течением Rh-позитивного ОЛЛ.

Основные сведения. У больного в возрасте 28 лет был впервые установлен диагноз Rh-позитивного В-ОЛЛ (транскрипт p210) в 2014 г. В 1-й линии лечения ему проводили терапию по протоколу «ОЛЛ-2009» с иматинибом, трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Однако спустя 2 месяца выявлен первый молекулярный рецидив, иматиниб заменили на дазатиниб. В ноябре 2016 г. диагностирован второй рецидив, в 2017 г. — третий рецидив с поражением яичка и мутацией T315I, начата терапия понатинибом. В 2022 г. развился 4-й костномозговой рецидив, проводилась терапия блинатумомабом (5 курсов) в сочетании с понатинибом. Однако после 5-го курса терапии отмечено появление лейкемидов, к терапии был добавлен асциминиб. Но клинический эффект не получен. Больному была проведена анти-CD19 CAR Т терапия. Полный ответ на CAR Т клеточную терапию подтвержден на 28-й день после введения CAR Т. Дальнейшее наблюдение на протяжении года продемонстрировало стойкий клинический ответ и персистенцию CD3-позитивных CAR Т клеток. Приведенное клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR Т клеточной терапии у больного CD19-позитивным комбинированным рецидивом В-ОЛЛ с массивным экстрамедуллярным компонентом после терапии блинатумомабом показало долгосрочную эффективность при сроке наблюдения 1 год.

Ключевые слова: Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, блинатумомаб, анти-CD19 терапия, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в соответствии с государственным заданием № 056-00021-24-00 на выполнение научных исследований ФГБУ «НМИЦ гематологии», утвержденным 14.01.2024 Минздравом России.

Для цитирования: Алешина О.А., Акежева К.А., Ерошенков Д.Ю., Васильева А.Н., Щекина А.Е., Налбандян С.А., Галстян Г.М., Боголюбова А.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н. Эффективность терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором после терапии биспецифическим моноклональным антителом (CD19/CD3) у больного с рецидивом Rh-позитивного острого лимфобластного лейкоза с массивным экстрамедуллярным компонентом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):474–483. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-474-483>

EFFICACY OF ANTI-CD19 CAR T THERAPY AFTER BISPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY (CD19/CD3) THERAPY IN A PATIENT WITH RELAPSED Ph-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH A MASSIVE EXTRAMEDULLARY COMPONENT

Aleshina O.A.*, Akezheva K.A., Eroshenkov D.Yu., Vasilyeva A.N., Shchekina A.E., Nalbandyan S.A., Galstyan G.M., Bogolyubova A.V., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Parovichnikova E.N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Patients with relapsed/refractory (r/r) Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) have a poor prognosis and limited treatment options. New promising immunotherapies using CAR T cells or monoclonal antibodies (blinatumomab, inotuzumab/ozogamicin) in combination with tyrosine kinase inhibitors are being used for this group of patients. However, long-term results have not been studied when relapse or refractoriness develops after the use of one of these methods.

Aim: to present a clinical observation of the use of anti-CD19 CAR T therapy after blinatumomab therapy in a patient with a relapsed course of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia.

Main findings. A 28-year-old patient was first diagnosed with Ph-positive B-ALL (transcript p210) in 2014. In the 1st line of treatment he was treated with therapy according to the protocol 'ALL-2009' with imatinib and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, 2 months later the first molecular relapse was detected, and imatinib was replaced by dasatinib. In November 2016, a second relapse was diagnosed. In 2017, a third relapse with testicular involvement and T315I mutation was diagnosed, and therapy with ponatinib was initiated. In 2022, a 4th medullary relapse developed, and therapy with blinatumomab (5 courses) in combination with ponatinib was performed. After the 5th course of therapy, the appearance of leukaemides was noted, and asciminib was added to the therapy. However, no clinical effect was noted. The patient was treated with anti-CD19 CAR T therapy. A complete response to CAR T-cell therapy was confirmed on day 28 after CAR T administration. Further follow-up, over the course of one year, demonstrated stable clinical response and persistence of CD3-positive CAR T-cells. This case report of anti-CD19 CAR T cell therapy in a patient with CD19-positive combined relapse with massive extramedullary component after blinatumomab therapy demonstrated long-term efficacy with a 1-year follow-up.

Keywords: Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, anti-CD19 CAR T therapy

Financial disclosure: the study was performed in accordance with the state assignment № 056-00021-24-00 for the performance of scientific research of the Federal State Budgetary Institution "NMRC for Hematology" approved by the Ministry of Health of Russia on 14.01.2024.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Aleshina O.A., Akezheva K.A., Eroshenkov D.Yu., Vasilyeva A.N., Shchekina A.E., Nalbandyan S.A., Galstyan G.M., Bogolyubova A.V., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Parovichnikova E.N. Efficacy of anti-CD19 CAR T therapy after bispecific monoclonal antibody (CD19/CD3) therapy in a patient with relapsed Ph-positive acute lymphoblastic leukemia with a massive extramedullary component. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):474–483 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-474-483>

Введение

Rh-позитивный (Rh+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается, по данным разных авторов, у 2–10% детей и у 25–30% взрослых больных В-ОЛЛ. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая 50% от всех случаев В-ОЛЛ у больных старше 60 лет [1, 2]. Характерной цитогенетической аномалией для Rh+ В-ОЛЛ является транслокация t(9;22). Сопоставление гена *BCR* на хромосоме 22 и гена *ABL1* на хромосоме 9 приводит к образованию гена слияния *BCR::ABL1* и химерного онкопротеина, что обуславливает конститутивную активацию тирозинкиназы *ABL1* и каскадов нисходящих сигналов [3].

Прогноз больных Rh-позитивными миелопролиферативными и лимфопролиферативными заболеваниями, включая Rh+ В-ОЛЛ, кардинально улучшился благодаря признанию ключевой роли химерного онкопротеина *BCR-ABL1* в лейкогенезе и внедрению ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), направленных на данный химерный онкопротеин [4]. Однако больные Rh+ ОЛЛ до сих пор относятся к группе высокого риска рецидива по данным как российских, так и зарубежных клинических рекомендаций, учитывая часто рецидивирующий характер течения заболевания даже при применении ИТК 2-го и 3-го поколений [5, 6]. Стандартом терапии после достижения клинко-гематологической ремиссии у молодых больных и больных без тяжелой сопутствующей патологии до сих пор является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с последующей поддерживающей терапией ИТК [7]. Несмотря на такой интенсивный подход терапии, рецидивы Rh+ ОЛЛ развиваются у 25–50% больных, особенно часто в группе больных, которым не удается выполнить алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

В настоящее время в терапии рефрактерных и рецидивирующих (Р/Р) форм Rh+ ОЛЛ уделяется важное место новым стратегиям терапии, включающим применение: конъюгата антитела с лекарственным средством (инотузумаб озогамицин), Т-клеток с химерным антигенным рецептором (анти-CD19 и CD20 CAR T) и биспецифического антитела (блинатумомаб — CD19/CD3), используемых совместно с ИТК различных поколений (1–3). В исследование G. Martinelli и соавт. [8] были включены 45 больных с Р/Р Rh+ ОЛЛ, которым проводили терапию блинатумомабом в сочетании с различными ИТК. Полной ремиссии (ПР) или ПР с частичным гематологическим восстановлением (ПРч) в течение первых 2 циклов достигли 16 из 45 больных, включая 4 из 10 больных с мутацией T315I. Медианы безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) составили 6,7 и 7,1 мес. соответственно.

В исследование, представленное американскими авторами [9], были включены 18 больных с Р/Р Rh+ за-

болеваниями (Rh+ ОЛЛ, $n = 16$; лимфобластный криз (ЛБК) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), $n = 2$), которым проводили терапию инотузумаб озогамицином в сочетании с ИТК (бозутинибом — ИТК 2 поколения). ПР и ПРч были достигнуты у 15 (83%) из 18 больных, полный молекулярный ответ был подтвержден у 10 (56%) из 18 больных. При медиане наблюдения 44 мес. продолжительность ответа и ОВ составили 7,7 и 13,5 мес. соответственно.

Французской группой исследователей под руководством М.-А. Couturier проведен ретроспективный анализ терапии блинатумомабом в сочетании с ИТК (понатинибом — ИТК 3 поколения) у 26 больных с Р/Р Rh+ ОЛЛ. Все, кроме одного больного, достигли полной морфологической ремиссии (96%), а 23 достигли полного молекулярного ответа (88%). При медиане наблюдения 34,4 мес. ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 20 и 15,3 мес. соответственно [10]. Еще одна американская группа исследователей ретроспективно изучила 12 больных, из которых у 9 больных был Р/Р Rh+ ОЛЛ и у 3 больных — ЛБК ХМЛ, которым проводили терапию блинатумомабом в сочетании с ИТК (понатиниб, $n = 8$; дазатиниб, $n = 3$; бозутиниб, $n = 1$). Полный гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы составили 75% (9/12), 71% (5/7) и 50% (3/6) соответственно. ОВ в течение 1 года составила 73% [11]. Терапия, включавшая конъюгат антитела с лекарственным средством (инотузумаб озогамицин) и биспецифическое антитело (блинатумомаб), используемые совместно с ИТК, показала высокую эффективность при сравнительно низкой токсичности.

Однако все клинические исследования описывают результаты в первые годы наблюдения, а при более отсроченном наблюдении 5-летняя ОВ этих больных не превышала 10–15% [5, 6]. При этом нет рекомендаций о том, в какой последовательности наиболее эффективно использовать тот или иной метод таргетной и/или иммунотерапии с целью улучшения долгосрочных результатов терапии.

Внедрение в клиническую практику терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T cell — CAR T) открыло новые перспективы лечения этой группы больных. CAR T-клетки представляют собой генетически модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический антиген [12]. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который, как правило, является вариативным фрагментом опухоли-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецепторного комплекса, состоящего

из трансмембранного, сигнального домена и последовательности костимуляторных молекул, которые опосредует активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, то есть имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и Т-лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию.

Ранее была показана эффективность CAR Т-клеточной терапии в достижении ремиссии при Р/Р течении В-ОЛЛ, включая Ph+ ОЛЛ [13]. В исследование были включены 53 больных с Р/Р В-ОЛЛ, в том числе 16 (30%) больных с Ph+ОЛЛ, включая 5 больных с мутацией киназы ABL T315I. После инфузии CAR Т-клеток у 14 (26%) из 53 больных наблюдался тяжелый синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), 1 больной умер. Полная ремиссия наблюдалась у 83% больных. При медиане наблюдения 29 мес. (от 1 до 65 мес.) медиана БСВ составила 6,1 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) от 5,0 до 11,5), а медиана ОВ составила 12,9 мес. (95% ДИ от 8,7 до 23,4). В настоящее время проведено уже большое количество клинических исследований [13–16], оценивающих эффективность анти-CD19 CAR Т терапии у больных В-ОЛЛ (табл. 1).

В литературе описано мало случаев эффективного использования при рецидиве Ph+ ОЛЛ с массивным экстрамедуллярным компонентом последовательной иммунотерапии биспецифическим анти-CD3/анти-CD19 моноклональным антителом блинатумомабом и анти-CD19 CAR Т терапии. В исследование корейской группы авторов были включены 50 больных с Р/Р ОЛЛ, которым была проведена терапия блинатумомабом [17]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 2 линии (от 1 до 4 линий). Только 22 (44,9%) из 49 больных достигли ПР или ПРч, и у 16 (73%) из них впоследствии была реализована аллотГСК. Хотя значимых различий не наблюдалось, у больных с экстрамедуллярным поражением реже

удавалось достичь полного ответа на лечение блинатумомабом. Медианы БСВ и ОВ составили 7,5 и 8,1 мес. соответственно.

Вопрос эффективности CAR Т терапии после применения блинатумомаба остается открытым. Применение биспецифического анти-CD3/CD19 моноклонального антитела блинатумомаба при В-ОЛЛ, предшествующее CAR Т терапии, демонстрирует ухудшение результатов терапии, что связывают с особенностями экспансии и пролиферации Т-клеток. Потенциальная потеря антигена CD19 опухолевыми клетками или «ускользание» (мутация) этого антигена может отрицательно влиять на активацию, персистенцию и, как следствие, эффективность используемых анти-CD19 CAR Т-клеток. Имеются ограниченные литературные данные относительно влияния предшествующего воздействия блинатумомаба на последующие результаты анти-CD19 CAR Т терапии. Американской группой исследователей было проведено многоцентровое ретроспективное исследование у детей и молодых взрослых с р/р ОЛЛ, которые получали анти-CD19 CAR-Т клеточную терапию [18]. В исследование были включены 412 больных, медиана возраста которых была 12,7 года. Показано, что у больных, у которых не подтвержден ответ на терапию блинатумомабом, реже достигалась ПР после терапии анти-CD19 CAR Т (20 из 31, 64,5%), чем у больных с ПР после терапии блинатумомабом (39 из 42, 92,9%) или у больных, которым не проводили терапию блинатумомабом (317 из 339, 93,5%), $p < 0,0001$. После анти-CD19 CAR Т терапии у больных, не ответивших на предшествующую терапию блинатумомабом, наблюдались более плохие долгосрочные результаты CAR Т терапии: так, 6-месячная БСВ составила 27,3% при сравнении с БСВ 66,9% у больных, у которых был ответ на терапию блинатумомабом ($p < 0,0001$) или БСВ 72,6% у больных, не получавших блинатумомаб ($p < 0,0001$). Распространенным механизмом рецидива после анти-CD19 CAR Т или блинатумомаба является снижение регуляции целевого

Таблица 1. Результаты основных клинических исследований по применению анти-CD19 CAR Т терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ

Table 1. Results of major clinical trials on the use of anti-CD19 CAR-T therapy in patients with P/R B-ALL

clinicaltrial.gov	Медиана возраста, лет Median age, years	Число больных, n Number of patients, n	Медиана наблюдения (мес.) Median follow-up (months)	Частота ПР/ МОБнег., % CR/MRDneg frequency, %	Медиана ОВ/БСВ, мес. Median OS/EFS, months	1-летняя ОВ, БСВ 1-year OS, EFS	СВЦ ≥ 3-й степени, % CRS ≥ 3 degree, %	ИКАНС ≥ 3-й степени, % ICANS ≥ 3 degree, %
NCT02614066 [13]	40	55	16,4	71/69	18,2/11,6		24	25
NCT01593696 [14]	13,5	50	56	62/56	10,5/3,1		18	8
NCT01044069 [12]	44	53	29	83/67	12,9/6,1		26	42
NCT02435849 [15]	11	75	13,1	60/нд/нд		76/50	77	40

Примечание: СВЦ — синдром выброса цитокинов; ИКАНС — иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром, МОБнег — негативная минимальная остаточная болезнь, ПР — полная ремиссия, ОВ — общая выживаемость, БСВ — бессобытийная выживаемость, нд — нет данных
Notes. CRS — cytokine release syndrome, ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MRDneg — minimal residual disease negative, CR — complete remission, OS — overall survival, EFS — event free survival, nd — no data

антигена или его ускользание. В данном исследовании продемонстрировано, что у больных, не ответивших на терапию блинатумомабом, результаты хуже, чем у больных, не получавших блинатумомаб, или у тех, кто ранее ответил на терапию блинатумомабом. Необходимы дополнительные исследования для расшифровки механизмов отсутствия ответа на лечение блинатумомабом и того, как они могут влиять на ответ CAR T-клеток, независимо от ускользания антигена.

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR T терапии после терапии блинатумомабом у больного с рецидивирующим течением Ph-позитивного В-ОЛЛ.

Клиническое наблюдение

Больному К. впервые диагноз «Ph-позитивный В-ОЛЛ (ВII вариант, с транскриптом p210) был установлен в 2014 г. в возрасте 28 лет. В дебюте заболевания не выявляли экстрамедуллярного вовлечения и нейтролейкемии. В первой линии лечения проводили терапию по протоколу «ОЛЛ-2009» в комбинации с иматинибом (400 мг/сут). После достижения молекулярной ремиссии в 2015 г. была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора. Однако спустя 2 мес. после алло-ТГСК был диагностирован первый молекулярный рецидив, вследствие чего произведена замена иматиниба на дазатиниб (70 мг/сут). Исследование мутационного статуса гена *BCR::ABL1* не выполняли. Через 2 мес. была достигнута вторая молекулярная ремиссия.

В январе 2016 г. была прервана терапия дазатинибом в связи с развитием инфекционных осложнений и гепатотоксичностью. После прерывания терапии в ноябре 2016 г. констатирован второй молекулярный рецидив заболевания, возобновлена терапия дазатинибом, и через 4 мес. вновь достигнут полный ответ. В июле 2017 г., несмотря на проводимую терапию дазатини-

бом, диагностирован третий развернутый рецидив (BCR-ABLp210,03% в костном мозге) с экстрамедуллярным поражением левого яичка. При обследовании была обнаружена мутация T315I/944. Была выполнена орхофуникулэктомия левого яичка и начата терапия понатинибом (45 мг/сут). В результате терапии через 3 мес. была достигнута ремиссия заболевания.

Однако в мае 2022 г. у больного на фоне приема понатиниба развилось желудочно-кишечное кровотечение. При госпитализации в городскую больницу г. Москвы была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), выявлено кровотечение из варикозного расширения вен пищевода и желудка. В биохимическом анализе крови выявлено увеличение активности аланинаминотрансферазы до 118 ед/л, щелочной фосфатазы до 260 ед/л, концентрация общего билирубина была в пределах нормы. С помощью ультразвукового исследования был исключен тромбоз вен портальной системы.

Были выполнены лапаротомия с азигопортальным разобщением, деваскуляризацией желудка, гастротомия, прошивание варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, биопсия печени. По данным биопсии данных в пользу поражения печени острым лейкозом не получено, однако обнаружена морфологическая картина хронического гепатита низкой гистологической активности, стадия фиброза 3, с признаками холангиопатии и выраженной капилляризации синусоидов. Таким образом, после обследования (вирусологические, серологические исследования, биохимические исследования) установлен диагноз «Цирроз печени без установленной причины» (аутоиммунная и вирусная этиологии исключены).

В декабре 2022 г. у больного был верифицирован четвертый костномозговой рецидив. Была начата терапия блинатумомабом (28 мг/сут в течение 28 дней) в сочетании с понатинибом (45 мг/сут), достигнута молекулярная ремиссия заболевания. После 3-го курса



А/А



Б/В



В/С

Рисунок 1. Данные больного К. А — эндоскопическая картина экстрамедуллярного поражения желудка у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ; Б. Данные ПЭТ/КТ — поражение органов ниже диафрагмы, асцит у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ; В — поражение кожи у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ

Figure 1. Data from patient K.A. Endoscopic picture of extramedullary gastric lesion in patient K. with Ph+ B-ALL; B. PET/CT findings — organ involvement below the diaphragm, ascites in patient K with Ph+ B-ALL; C. Skin lesions in patient K with Ph+ B-ALL

блинатумомаба с понатинибом не выявлен транскрипт p210 в костном мозге, что свидетельствовало о молекулярном ответе по костному мозгу. Были продолжены 4-й и 5-й курс терапии блинатумомабом в сочетании с понатинибом, однако отмечено появление мягкотканых образований на коже волосистой части головы.

Больной впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июле 2023 г., где ему была выполнена биопсия образования кожи (рис. 1). По данным гистологического и иммуногистохимического исследований подтверждена опухолевая инфильтрация CD19-позитивными клетками (рис. 2). По данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (рис. 1) выявлены множественные лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы, множественные очаги поражения брюшины с распространением на паренхиму печени, асцит, множественные очаги поражения кожи головы и передней грудной стенки (SUVmax очагов составил 5,77–10,85). По данным ЭГДС (рис. 1) выявлена массивная специфическая инфильтрация тела желудка, выполнена биопсия из большой кривизны тела желудка. В биоптате обнаружена специфическая инфильтрация, подтвержденная данными гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований: обнаружены В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи Ig, транскрипт p210. По данным исследования костного мозга, количество бластных клеток было 3,2 %, однако выявлен транскрипт p210 химерного гена *BCR-ABL1* в количестве 0,646 %, что подтвердило поражение костного мозга.

Учитывая прогрессию В-ОЛЛ на фоне терапии понатинибом и блинатумомабом, распространенность опухолевого процесса, блинатумомаб был отменен, к терапии понатинибом был добавлен асциминиб в дозе 400 мг/сут. Однако через месяц терапии клинический

эффект в виде регресса экстрамедуллярных очагов не был получен. С целью циторедукции проведена химиотерапия по схеме «СНОР» с асциминибом, понатинибом и венетоклаксом, однако сохранялись асцит, массивное экстрамедуллярное опухолевое поражение. В качестве дальнейшей опции лечения было рассмотрено проведение терапии анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии. По данным исследований до лимфодеплеции в процессе подготовки к CAR Т-клеточной терапии бластные клетки в костном мозге составляли 0,4 %, транскрипт гена *BCR/ABL* (p210) — 0,018 %. По данным ПЭТ/КТ выявлялись очаги патологической метаболической активности, характерной для неопластического процесса, в конгломерате забрюшинных лимфатических узлов, в единичных очагах поражения брюшины, поражения кожи головы.

В связи с наличием экстрамедуллярного поражения, а также варикозно-расширенных вен пищевода и желудка была выполнена ЭГДС, взята биопсия из участка инфильтрации на большой кривизне тела желудка: эндоскопически, гистологически, молекулярно-генетически подтверждено специфическое поражение желудка. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом иммунофенотипирования выявлено отсутствие CD19-позитивных В-клеток. Лимфодеплецию провели в режиме: флу-дарабин суммарно 120 мг/м² (с –5 по –2 дни) и циклофосфамид 750 мг/м² (на –2 день). Перед введением CAR Т-клеток проводили профилактику СВЦ тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. ИТК были отменены за 7 дней до введения CAR Т. В день 0 было введено 0,5×10⁶ анти-CD19 CAR-позитивных (CAR+) Т-клеток/кг массы тела больного. В +1 день введено дополнительно 2×10⁶ CAR+ клеток/кг. На +7 день у больного развился синдром выброса цитокинов (СВЦ) I степени: повышение температуры тела до 39,5 °С, без гемодинамических и ды-

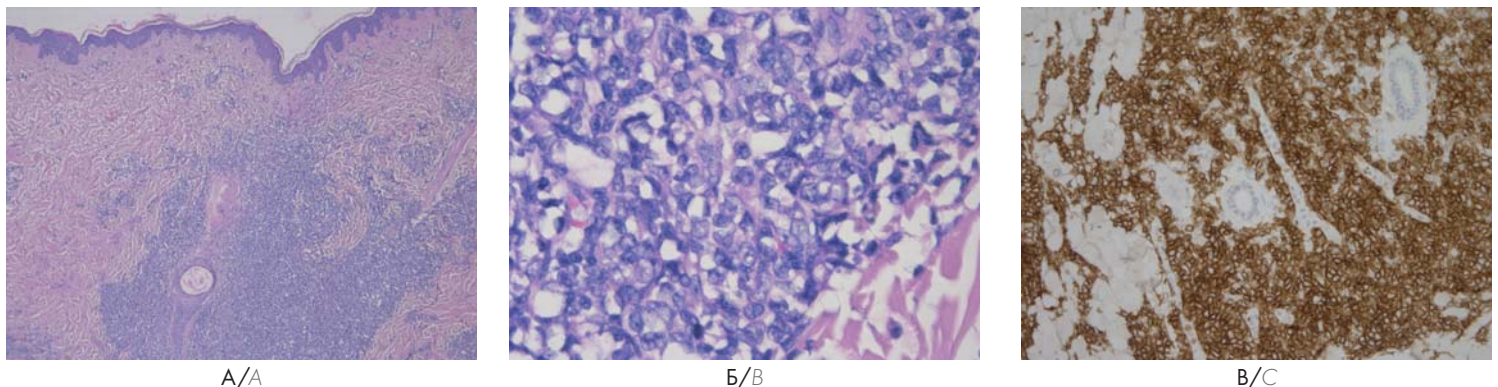


Рисунок 2. Биоптат кожи. Экстрамедуллярный субстрат В-ОЛЛ: А — в коже с ортокератозом во всех отделах ретикулярной дермы определялся крупноочаговый инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×50; Б — клетки инфильтрата представлены среднего размера клетками с бластной морфологией, округло-овальными или неправильной формы ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×630. В — иммуногистохимический препарат, реакция с антителами к CD19, опухолевые клетки мономорфно экспрессировали CD19 (интенсивная мембранная реакция). Иммуноферментный метод. ув. ×200.

Figure 2. Skin biopsy. Extramedullary ALL substrate: A. In the skin with orthokeratosis, large-focal infiltrate was determined in all parts of the reticular dermis. Hematoxylin & eosin. ×50; B. Infiltrate cells are medium-sized cells with blast morphology, round-oval or irregular nuclei, high nuclear-cytoplasmic ratio. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×630; C. Immunohistochemical preparation, reaction with antibodies to CD19. Tumor cells monomorphically express CD19 (intense membrane reaction). Enzyme immunoassay. Magnification ×200

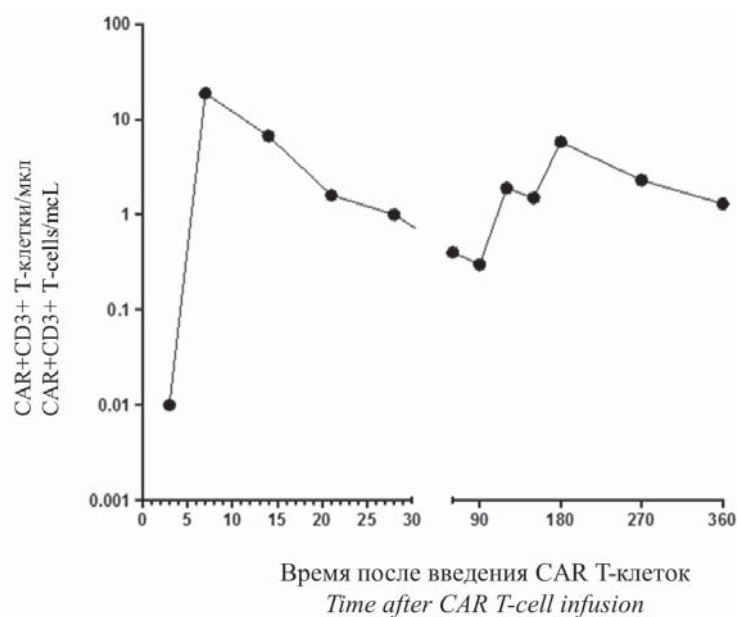


Рисунок 3. Персистенция CAR+ Т-клеток у больного К. с Ph+ В-ОЛЛ
Figure 3. CAR+T cell persistence in patient K. with Ph+ B-ALL

хательных нарушений, концентрация интерлейкина 6 в периферической крови составила 1026 пг/мл. В связи с выбросом цитокинов был введен тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг. Других осложнений, в том числе гранулоцитопении, не было (гемоглобин 92 г/л, лейкоциты $3,82 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $1,76 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $110 \times 10^9/\text{л}$).

Ответ на CAR Т-клеточную терапию подтвержден на +28 день с момента первого введения CAR Т-клеток. По данным контрольного обследования, в пунктате костного мозга бластные клетки составили 1 %, транскрипт p210 не был выявлен (0 %), по данным ПЭТ/КТ установлен полный метаболический ответ, по шкале Deauville [19] 3 балла, очагов гиперфиксации в лимфатических узлах, коже головы и шеи не выявлено. По данным ЭГДС поражение желудка не обнаружено. В биоптате слизистой желудка клональность по генам тяжелой цепи Ig отсутствовала. Количество CAR+ Т-клеток в периферической крови составило 1 кл/мкл (рис. 3). При дальнейшем наблюдении на протяжении 12 мес. сохранялся ответ после CAR Т-терапии без применения ИТК и других химиопрепаратов, включая МОБ-негативную ремиссию по данным полимеразной цепной реакции, выявлялась персистенция CAR+ Т-клеток в периферической крови. На 12-й месяц наблюдения, по данным иммунофенотипирования крови, отмечено появление CD19+ В-клеток ($0,028 \times 10^3/\text{мкл}$). От выполнения алло-ТГСК было решено отказаться, учитывая наличие у больного цирроза печени неуточненной этиологии.

Таким образом, после проведения анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии был достигнут полный ответ, который сохраняется без дальнейшей поддерживающей терапии в течение 12 месяцев.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности анти-CD19 CAR Т-терапии при рефрактерном течении CD19-позитивного Ph+ В-ОЛЛ после терапии анти-CD19/CD3 биспецифическим антителом в сочетании с ИТК (блинатумомаб с понатинибом). Чем обусловлена рефрактерность, с учетом сохранения антигена CD19 опухолевыми клетками, остается неизвестным. По данным литературы [20], при массивном экстрамедуллярном поражении эффективность блинатумомаба резко уменьшается, а рецидивы выявляются чаще. Группа авторов [20] ретроспективно проанализировала 132 больных с Р/Р В-ОЛЛ, которым проводили терапию блинатумомабом. У 89 больных не удалось достичь ответа на терапию, у 38 (43 %) из них отмечалось экстрамедуллярное поражение. Экстрамедуллярный рецидив/прогрессирование были выявлены в 17 (36 %) случаях, которые были рефрактерны к блинатумомабу, и у 21 (50 %) больного, которые изначально ответили на терапию, но у которых впоследствии развился рецидив.

CD19 как маркер В-лимфоцитов экспрессируется всеми опухолевыми клетками при впервые диагностированном В-ОЛЛ. Иммунотерапия, нацеленная на CD19, более эффективна при Р/Р В-ОЛЛ по сравнению с химиотерапией [21]. По данным метаанализа [22], терапия Р/Р В-ОЛЛ анти-CD19 CAR Т-клетками оказалась эффективней терапии блинатумомабом. Терапия CAR Т-клетками была ассоциирована со значительно более продолжительной ОВ и БСВ по сравнению с блинатумомабом (2-летняя ОВ 55 % против 25 %; 2-летняя БСВ 40 % против 22 %). Эта эффективность обусловлена большей вероятностью достижения полной ремиссии при терапии CAR Т-клетками при сравнении с терапией блинатумомабом, и тем самым у большего числа больных смогли выполнить алло-ТГСК.

Экстрамедуллярные рецидивы достаточно часты после терапии блинатумомабом, в отличие от CAR Т-терапии [22]. Однако имеются клинические наблюдения [21, 23], в которых показана возможность достижения полной ремиссии на терапии блинатумомабом у больных с рецидивами после анти-CD19 CAR Т-терапии. Данные этих исследований нужно с осторожностью экстраполировать на больных с Ph+ В-ОЛЛ в связи с использованием в данной группе ИТК, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику клеточных и иммунных препаратов.

Таким образом, настоящее клиническое наблюдение применения анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии у больного с CD19-позитивным рецидивом Ph+ В-ОЛЛ, протекавшем с массивным экстрамедуллярным поражением после терапии блинатумомабом с понатинибом, показало эффективность и возможность длительного сохранения ремиссии без проведения алло-ТГСК и поддерживающей терапии ИТК.

Литература

1. Burmeister T., Schwartz S., Bartram C.R., et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112(3): 918–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149286.
2. Roberts K.G. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(3): 212–21. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
3. Kang Z.J., Liu Y.F., Xu L.Z., et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016; 27: 48. DOI: 10.1186/s40880-016-0108-0.
4. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G., et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 123(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
5. Острые лимфобластные лейкозы. Российские национальные клинические рекомендации. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М., 2020.
6. Brown P.A., Shah B., Advani A., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(9): 1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042. PMID: 34551384.
7. Stelljes M., Marks D.I., Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. (Eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. 2024; 649–57. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9_72.
8. Martinelli G., Boissel N., Chevallier P., et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795–802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.
9. Jain N., Maiti A., Ravandi F., et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021; 96(8): 1000–7. DOI: 10.1002/ajh.26238.
10. Couturier M.A., Thomas X., Raffoux E., et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(3): 620–9. DOI: 10.1080/10428194.2020.1844198.
11. Assi R., Kantarjian H., Short N.J., et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 897–901. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.101.
12. Mchayleh W., Bedi P., Sehgal R., Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future Is Now. *J Clin Med*. 2019; 8(2): 207. DOI: 10.3390/jcm8020207.
13. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Shah N.N., Lee D.W., Yates B., et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): 1650–9. DOI: 10.1200/JCO.20.02262.
16. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
17. Jung S.H., Lee S.R., Yang D.H., et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic

References

1. Burmeister T., Schwartz S., Bartram C.R., et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112(3): 918–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149286.
2. Roberts K.G. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(3): 212–21. DOI: 10.1016/j.beha.2017.07.003.
3. Kang Z.J., Liu Y.F., Xu L.Z., et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016; 35: 48. DOI: 10.1186/s40880-016-0108-0.
4. Fielding A.K., Rowe J.M., Buck G., et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 123(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
5. Acute lymphoblastic leukemia. Russian national recommendations. Ed. Parovichnikova E.N. Moscow, 2020 (In Russian).
6. Brown P.A., Shah B., Advani A., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(9): 1079–109. DOI: 10.6004/jncn.2021.0042. PMID: 34551384.
7. Stelljes M., Marks D.I., Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., et al. (Eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. 2024; 649–57. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9_72.
8. Martinelli G., Boissel N., Chevallier P., et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795–802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.
9. Jain N., Maiti A., Ravandi F., et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021; 96(8): 1000–7. DOI: 10.1002/ajh.26238.
10. Couturier M.A., Thomas X., Raffoux E., et al. Blinatumomab+ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(3): 620–9. DOI: 10.1080/10428194.2020.1844198.
11. Assi R., Kantarjian H., Short N.J., et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 897–901. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.101.
12. Mchayleh W., Bedi P., Sehgal R., Solh M. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: The Future Is Now. *J Clin Med*. 2019; 8(2): 207. DOI: 10.3390/jcm8020207.
13. Park J.H., Rivière I., Gonen M., et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
14. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021; 398(10299): 491–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
15. Shah N.N., Lee D.W., Yates B., et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): 1650–9. DOI: 10.1200/JCO.20.02262.
16. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
17. Jung S.H., Lee S.R., Yang D.H., et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic

leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019; 98(1): 151–8. DOI: 10.1007/s00277-018-3495-2.

18. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022; 40(9): 932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

19. Hasenclever D., Kurch L., Mauz-Körholz C., et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1301–8. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9.

20. Aldoss I., Otoukesh S., Zhang J., et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2022; 128(3): 529–35. DOI: 10.1002/cncr.33967.

21. QiY., LiuH., LiX., et al. Blinatumomab salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2230888. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230888.

22. Zhai Y., Hong J., Wang J., et al. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2024; 17(1–3): 67–76. DOI: 10.1080/17474086.2023.2298732.

23. El Chaer F., Holtzman N.G., Sausville E.A., et al. Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Pre-B-ALL after CD19-Directed CAR-T Cell Therapy Successfully Treated with Combination of Blinatumomab and Ponatinib. *Acta Haematol.* 2019; 141(2): 107–10. DOI: 10.1159/000495558.

leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019; 98(1): 151–8. DOI: 10.1007/s00277-018-3495-2.

18. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022; 40(9): 932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

19. Hasenclever D., Kurch L., Mauz-Körholz C., et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1301–8. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9.

20. Aldoss I., Otoukesh S., Zhang J., et al. Extramedullary disease relapse and progression after blinatumomab therapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2022; 128(3): 529–35. DOI: 10.1002/cncr.33967.

21. QiY., LiuH., LiX., et al. Blinatumomab salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2230888. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230888.

22. Zhai Y., Hong J., Wang J., et al. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 2024; 17(1–3): 67–76. DOI: 10.1080/17474086.2023.2298732.

23. El Chaer F., Holtzman N.G., Sausville E.A., et al. Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Pre-B-ALL after CD19-Directed CAR-T Cell Therapy Successfully Treated with Combination of Blinatumomab and Ponatinib. *Acta Haematol.* 2019; 141(2): 107–10. DOI: 10.1159/000495558.

Информация об авторах

Алешина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Акежева Карина Амирбиевна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: akezheva@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>

Ерошенков Даниил Юрьевич, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eroshenkov1999@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7826-8304>

Васильева Анастасия Николаевна, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilnastia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

Information about the authors

Olga A. Aleshina*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cellular and Immune Therapy Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Karina A. Akezheva, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: akezheva@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>

Daniil Yu. Yerashenkov, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: eroshenkov1999@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7826-8304>

Anastasia N. Vasileva, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depression, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilnastia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

Щекина Антонина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Налбандян Сирануш Ашотовна, реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Боголюбова Аполлинария Васильевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансплантационной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

Гальцева Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galtseva.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina-alla@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 23.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

Antonina E. Shchekina, Cand. Sci. (Med.), Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Siranush A. Nalbandyan, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Apollinariya V. Bogolyubova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Transplantation Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

Irina V. Galtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Anatomy Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina-alla@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Corresponding author

Received 23 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024