

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

CC BY 4.0

Спонтанная ремиссия острого миелоидного лейкоза у детей. Описание серии клинических случаев и обзор литературы

В.В. Ключин¹, И.И. Калинина¹, Т.Ю. Салимова¹, И.В. Осипова², В.Ю. Шапиро³, Г.Р. Шаропова⁴, А.А. Масчан¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;²Медицинская автономная некоммерческая организация «Казанский хоспис «Наташа»; Россия, Республика Татарстан, 420064 Казань, ул. Братьев Батталовых, 16;³ГАУЗ «Детская республиканская больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;⁴БУ ХМАО Югры «Нижневартковская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609 Нижневартковск, ул. Северная, 30**Контакты:** Владислав Валерьевич Ключин Nccxbak@mail.ru

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кроветворной системы, субстратом которых является клональная пролиферация клеток-предшественников миелопоэза. Ключевые признаки ОМЛ – неконтролируемая пролиферация и остановка дифференцировки клеток, что приводит к специфическому поражению различных органов и систем, при отсутствии специфической терапии стремительно наступает летальный исход.

Спонтанная ремиссия при ОМЛ рассматривается как редкое явление. В 1878 г. было сделано первое упоминание о регрессе клинических проявлений ОМЛ у пациента после острого инфекционного заболевания, однако ремиссия была недолгой и вскоре произошел рецидив.

В статье представлены обзор научной литературы и данные 3 клинических наблюдений, систематизирована информация об известных случаях спонтанной ремиссии при ОМЛ у детей. Акцентируется внимание на различных механизмах, которые могут способствовать спонтанной ремиссии у детей, страдающих ОМЛ. Это могут быть как иммуноопосредованные реакции организма на лейкоэмические клетки, так и влияние инфекционных агентов, которые в ряде случаев активизируют противоопухолевый иммунитет. В некоторых случаях наблюдается прямая корреляция наличия инфекционных процессов с уменьшением числа опухолевых клеток, что подчеркивает важность дальнейшего изучения молекулярных механизмов взаимодействия между иммунными и опухолевыми клетками.

Нет данных о наличии корреляции возраста с возникновением спонтанной ремиссии. Спонтанная ремиссия, несмотря на редкость, может стать значимым фактором, который следует учитывать при планировании лечебной стратегии. Необходимы дальнейшие клинические исследования и наблюдения для более глубокого понимания механизмов спонтанной ремиссии при ОМЛ у детей. Это может привести к улучшению результатов лечения и увеличению шансов на благоприятный исход для пациентов.

Ключевые слова: спонтанная ремиссия, острый миелоидный лейкоз, дети**Для цитирования:** Ключин В.В., Калинина И.И., Салимова Т.Ю. и др. Спонтанная ремиссия острого миелоидного лейкоза у детей. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):124–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in children. Case series and literature review

V.V. Klyukhin¹, I.I. Kalinina¹, T.Yu. Salimova¹, I.V. Osipova², V.Yu. Shapiro³, G.R. Sharapova⁴, A.A. Maschan¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;²Kazan Hospice "Natasha"; 16 Bratiev Battalovykh St., Kazan 420064, Russia;³Republican Children's Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskiy Trakt St., Kazan 420138, Russia;⁴Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk 628609, Russia**Contacts:** Vladislav Valer'evich Klyukhin Nccxbak@mail.ru

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of hematopoietic malignant neoplasms, the substrate of which is the clonal proliferation of myelopoiesis progenitor cells. The key AML features are uncontrolled proliferation and arrest of cell differentiation, which leads to specific damage of various organs and systems; in the absence of specific therapy, death occurs quite quickly.

Spontaneous AML remission is considered a rare phenomenon. In 1878, the first mention of AML clinical manifestations regression after acute infectious disease was made, but the remission was short and a relapse soon occurred.

The article presents a literature review and 3 clinical cases, systematizing information on known cases of spontaneous AML remission in children. Attention is focused on various mechanisms that may contribute to spontaneous AML remission in children. These may be either immune-mediated reactions to leukemic cells or the influence of infectious agents, which in some cases activate antitumor immunity. In some cases, a direct correlation is observed between the presence of infectious processes and a decrease of tumor cells number, which emphasizes the importance of further studying the molecular mechanisms of interaction between immune and tumor cells.

There is no evidence of a correlation between age and spontaneous remission. Spontaneous remission, although rare, may be a significant factor to consider when planning a treatment strategy.

Further clinical studies are needed to better understand the spontaneous remission mechanisms in childhood AML. This may lead to improved treatment results and increased chances of a favorable outcome for patients.

Keywords: spontaneous remission, acute myeloid leukemia, children

For citation: Klyukhin V.V., Kalinina I.I., Salimova T.Yu. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in children. Case series and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):124–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-124-130>

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – обширная группа генетически разнородных заболеваний, главным признаком которых является остановка дифференцировки клеток миелоидной линии гемопоэза на стадии ранних морфологически дифференцируемых или недифференцируемых предшественников. Несмотря на разнообразие генетических и молекулярно-биологических нарушений при ОМЛ, все они приводят к разобщению процессов пролиферации и дифференцировки, являющихся основой функционирования гемопоэза. ОМЛ, как правило, быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу при отсутствии специфической противоопухолевой терапии [1].

Спонтанная ремиссия (СР) при ОМЛ – достаточно редкое явление. Частота возникновения СР при ОМЛ не установлена, описаны лишь единичные случаи. Первое упоминание о СР при ОМЛ было опубликовано в 1878 г. С. Eisenlohr, который сообщил о регрессе «выраженного лейкоцитоза, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии» после перенесенной острой тифозной инфекции. «Ремиссия» оказалась непродолжительной, и рецидив был зарегистрирован всего через 2 нед [2]. Восемнадцать лет спустя P.F. Richter предложил революционную на тот момент идею, что инфекция может вызвать регресс лейкемии [3].

Наиболее часто СР при ОМЛ связаны с системными острыми инфекционными процессами, применением некоторых антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов, а также с гемотрансфузиями [4]. Вероятные патогенетические механизмы СР при ОМЛ имеют иммунологический генез и связаны с активацией врожденного и адаптивного иммунного ответа, однако процессы, лежащие в основе возникновения СР, остаются не до конца ясными. Следует отметить, что наиболее часто СР описаны при острых монобласт-

ных лейкозах (M5-вариант по FAB-классификации (французско-американско-британская классификация)). С 1980 г. опубликовано 7 случаев, однако, чем обусловлена связь M5-варианта с возникновением СР, до конца не известно.

В литературе СР при ОМЛ представлены главным образом у взрослых, а у детей известны лишь единичные случаи. Так, O. Imataki и соавт. описали необычный случай 3 последовательных СР у женщины с ОМЛ M2-варианта, который развился на фоне нетуберкулезного микобактериоза, аспергиллеза легких и сепсиса, вызванного *Escherichia coli* [5]. В представленном случае клинко-гематологическая ремиссия сохранялась на протяжении 3 мес. V. Samus и соавт. описали 2 случая СР у пациентов с мутацией *NPM1*, которые развились на фоне пневмонии бактериального генеза. В обоих случаях клинко-гематологическая ремиссия продлилась не более 3 мес [6]. Y. Shimohakamada и соавт. описали случай достижения не только клинко-гематологической, но и молекулярной ремиссии у пациента с ОМЛ M2-варианта с t(8:21)(q22;q22) на фоне применения высоких доз метилпреднизолона [7], однако известная активность высоких доз метилпреднизолона при ОМЛ не позволяет охарактеризовать такую ремиссию как спонтанную. A. Rashidi и соавт. было проведено ретроспективное исследование и проанализировано 46 случаев СР при ОМЛ. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 48,5 (11–83) года. В половине всех случаев морфологический вариант ОМЛ был определен как M4/M5 по FAB-классификации, в то время как о M7 не сообщалось. У 1 пациента были экстремедуллярное поражение (миелоидная саркома) и вовлечение костного мозга. У 42 (91,3 %) из 46 пациентов до наступления ремиссии развилась лихорадка, у 32 (71,1 %) из 45 пациентов были идентифицированы инфекционные

процессы, а 32 (82,1 %) больным потребовалась гемотрансфузия. Наиболее распространенными инфекционными событиями были пневмония (54,5 %), бактериемия (24,2 %) и инфекции кожи/мягких тканей (12,1 %). Медиана продолжительности ремиссии составила 5 (1–120) мес. В 2 случаях ремиссия сохранялась в течение 100 и 120 мес соответственно [4].

В настоящей статье мы представляем серию клинических случаев СР у детей со сходными цитогенетическими характеристиками, которые возникли на фоне системных инфекционных процессов и терапии глюкокортикостероидами в 1 случае.

Клинический случай 1

Пациент И.Б., 5 лет, в дебюте заболевания были признаки астенического синдрома, наличие гепатоспленомегалии. При поступлении в общем анализе крови: уровень гемоглобина – 102 г/л, эритроцитов – $4,06 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов – 22×10^9 /л, лейкоцитов – 7×10^9 /л; лейкоцитарная формула: количество палочкоядерных нейтрофилов – 5 %, сегментоядерных – 12 %, лимфоцитов – 35 %, моноцитов – 33 %, бластные клетки не идентифицировались. В миелограмме наблюдалось замещение костного мозга лейкоэмическими клетками, предположительно миеломоноцитарной линии дифференцировки. Результат цитохимического исследования: неспецифическая эстераза проявила положительную реакцию в 100 % случаев. Реакция по методу PAS оказалась позитивной лишь в 49 % бластных клеток. Окрасивание на миелопероксидазу и липиды дало отрицательные результаты.

Для дообследования и проведения специфической терапии пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам генетического исследования клеток костного мозга идентифицирован нормальный мужской кариотип (46,XY), перестроек генов *CBFB-MYH11*, *ETV6*, *NUP98*, *MLL*, *PML-RARA* не обнаружено. При общеклиническом исследовании ликвора бластные клетки не идентифицированы. Ребенку был установлен диагноз: ОМЛ, М5а-вариант, без поражения центральной нервной системы.

В связи с исходно тяжелым соматическим состоянием, обусловленным двусторонней полисегментарной пневмонией, начало противоопухолевой терапии решено было отложить, проводилась инфузионная, антибактериальная и противогрибковая терапия (пиперациллин + тазобактам, метронидазол, флуконазол). На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: инфекционные очаги были купированы, нивелировались гепатоспленомегалия, респираторные расстройства.

После стабилизации клинического состояния был проведен контрольный анализ гемограммы и выполнена костномозговая пункция. По результатам гемограммы все показатели находились в рамках физиологической нормы, в пунктате костного мозга бластных клеток нет. Таким образом, была установлена спонтанная клинико-гематологическая и цитогенетическая ремиссия ОМЛ.

Однако через 22 мес у пациента развился стремительный внекостномозговой рецидив ОМЛ с экстрадуральным поражением мягких тканей правой орбиты, сердца, внутригрудных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства с последующим молниеносным летальным исходом. Учитывая тяжелый соматический статус пациента, обусловленный полиорганной недостаточностью, химиотерапевтическое лечение провести не удалось.

Клинический случай 2

Пациент С.Г., 11 лет, заболел остро, обратился к педиатру с жалобами на фебрильную лихорадку и боль в животе. В объективном статусе обращало на себя внимание увеличение печени и селезенки. В гемограмме: уровень гемоглобина – 56 г/л, тромбоцитов – 140×10^9 /л, лейкоцитов – 60×10^9 /л, бластные клетки – 6 %. В миелограмме – субтотальная инфильтрация костного мозга бластными клетками 66 %. Цитохимическое исследование, иммунофенотипирование (ИФТ) и молекулярно-генетическая верификация по месту жительства не были проведены. По результатам миелограммы ребенку предварительно установлен диагноз: ОМЛ.

С учетом нестабильного состояния, обусловленного наличием фебрильной лихорадки и абдоминальным болевым синдромом, по месту жительства проводились комбинированная антибактериальная и противогрибковая терапия, трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

После стабилизации соматического статуса ребенок был переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ходе обследования в гемограмме не выявлено выраженных патологических изменений: уровень гемоглобина – 105 г/л, тромбоцитов – 382×10^9 /л, лейкоцитов – $4,14 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество метамиелоцитов – 1 %, миелоцитов – 1 %, сегментоядерных нейтрофилов – 35 %, базофилов – 1 %, эозинофилов – 1 %, лимфоцитов – 46 %, моноцитов – 15 %, бластных клеток нет. В миелограмме – полная редукция бластоза (2,4–4 %). При ИФТ клеток костного мозга идентифицирована остаточная популяция опухолевых клеток $CD2^+/CD10^+/CD19^+/CD34^+/CD45^{dim}/HLA-DR^+$, что соответствовало иммунофенотипу ОМЛ. По результатам цитогенетического исследования был установлен нормальный мужской кариотип (46,XY). При молекулярно-генетическом исследовании в экзоне 18 гена *KIT* выявлена замена с.2532G>T, перестроек генов *MLL*, *CBFB-MYH11*, *ETV6*, *NUP98*, *PML-RARA* не обнаружено.

По данным пересмотра препаратов костного мозга морфологическая картина костного мозга соответствовала М5b-варианту ОМЛ. Цитогенетическое исследование костного мозга на инициальных мазках костного мозга не проведено в связи с выраженными нарушениями структуры ДНК.

По результатам обследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на момент поступления у пациента

диагноз ОМЛ верифицирован не был — признаки фебрильной лихорадки отсутствовали, показатели общего анализа крови, уровень лактатдегидрогеназы были в пределах возрастной нормы; по данным миелограммы лейкоэмических бластных клеток нет.

Таким образом, с учетом полученных клинико-лабораторных данных у пациента была зарегистрирована 1-я спонтанная клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ. Однако через 3 мес развился ранний рецидив заболевания с перестройкой линейности на В-II острый лимфобластный лейкоз. В последующем с учетом билинейного варианта острого лейкоза ребенку модифицирована терапия: фаза индукции проведена в соответствии с протоколом ALL-MB-2015. После 36 дней индукции уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) методом ИФТ составил 0 %.

В настоящее время ребенок жив и находится в полной клинико-гематологической ремиссии более 5 лет.

Клинический случай 3

Больной Г.С., 11 лет, в дебюте заболевания наблюдались фебрилитет, астенический синдром, бледность кожных покровов, увеличение печени и селезенки.

В гемограмме: уровень гемоглобина — 56 г/л, эритроцитов — $1,74 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов — 140×10^9 /л, лейкоцитов — $0,63 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество палочкоядерных нейтрофилов — 4 %, сегментоядерных — 26 %, лимфоцитов — 46 %, моноцитов — 12 %, эозинофилов — 6 %, бластные клетки — 6 %. В миелограмме — тотальная инфильтрация бластными клетками. При цитохимическом анализе реакция на миелопероксидазу положительна в 63 % клеток, однако полную цитохимическую верификацию выполнить не удалось. При ИФТ клеток костного мозга CD2 — 100 %, CD7 — 90 %, CD11a — 100 %, CD33 — 100 %, CD34 — 100 %, CD — 45 %, CD13 — 90 %, что соответствует иммунофенотипу ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD7. По результатам цитогенетического исследования обнаружена делеция длинного плеча хромосомы 7 ($del(7)(q22)$), которая была подтверждена методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В ходе исследования ликвора патологические бластные клетки не верифицированы. При молекулярно-генетическом исследовании перестроек генов MLL, CBFB-MYH11, ETV6, NUP98, KMT2A, PML-RARA не обнаружено. Ребенку был установлен диагноз: ОМЛ, Мх-вариант, с коэкспрессией CD2, CD7, без поражения центральной нервной системы, $del(7)(q22)$.

Пациент получил терапию по протоколу ОМЛ-MRD-2018 в полном объеме без нарушения тайминга. После индукции проведено контрольное обследование, по результатам которого была зарегистрирована полная клинико-гематологическая ремиссия: уровень МОБ методом ИФТ составил 0 %, при исследовании цитогенетическим методом $del(7)(q22)$ в клетках костного мозга не идентифицирована. Три последующие фазы консолидации были проведены согласно протоколу без нарушения тайминга, инфекционных осложнений не отмечалось.

В последующем в связи с окончанием терапии пациент был выписан для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Через 3 года после начала терапии состояние пациента ухудшилось, появились рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, рвота, заподозрен рецидив основного заболевания. В гемограмме наблюдалась двухростковая цитопения (уровень гемоглобина — 56 г/л, лейкоцитов — $0,6 \times 10^9$ /л), количество тромбоцитов — 133×10^9 /л, бластных клеток в периферической крови не было. По результатам биохимического анализа крови специфических изменений не выявлено. В миелограмме детектировалось 45 % анаплазированных бластных клеток. Данные ИФТ костного мозга: 36 % бластных клеток, иммунофенотип соответствует ОМЛ с коэкспрессией CD2, CD56. При стандартном кариотипировании обнаружена $del(7)(q22)$, имевшая место инициально. При исследовании FISH $del(7q)$ подтверждена.

С учетом инфекционного процесса проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, диагностировано интерстициальное поражение легких, которое с высокой вероятностью ассоциировано с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). По поводу тяжелого инфекционного процесса пациент по месту жительства получал противовоспалительную (в том числе дексаметазон), антибактериальную, противогрибковую и антикоагулянтную терапию. В динамике через 2 нед выполнена компьютерная томография, по результатам которой наблюдались консолидация и уменьшение специфического поражения легких.

С учетом нивелирования клинических проявлений инфекционного процесса и частичного восстановления показателей гемограммы (уровень гемоглобина — 104 г/л, тромбоцитов — 94×10^9 /л, эритроцитов — $3,01 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $2,21 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: количество миелоцитов — 1 %, палочкоядерных нейтрофилов — 0 %, сегментоядерных — 22 %, лимфоцитов — 76 %, моноцитов — 1 %, эозинофилов — 0 %, бластные клетки — 0 %) проведена контрольная костномозговая пункция. По результатам миелограммы наблюдалась редукция бластоза с 45 до 1 %. По данным ИФТ костного мозга уровень МОБ составил 3,6 %.

На основании положительной динамики со стороны клинической картины, данных лабораторного обследования зарегистрирована 2-я спонтанная клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ, однако с учетом специфики основного заболевания, высокого риска прогрессирования на фоне высокого уровня МОБ принято решение о проведении химиотерапии (последовательных блоков FLA и FLAI) с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. После 2 курсов полихимиотерапии перед проведением гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток уровень МОБ методом ИФТ составил 0 %.

В настоящее время ребенок жив и находится во 2-й полной клинико-гематологической ремиссии.

Обсуждение

Спонтанная ремиссия ОМЛ — крайне редкое и почти всегда транзиторное событие, средняя продолжительность которого, по данным литературы, составляет 7,7 (1–36) мес [8]. На сегодняшний день большинство случаев СР при ОМЛ описано у пациентов без цитогенетических изменений с нормальным кариотипом [9]. С 1979 г. было зарегистрировано около 100 случаев СР при ОМЛ, хотя патогенетические механизмы, лежащие в основе этого явления, остаются не до конца ясными [10]. СР отмечалась у больных ОМЛ с различными цитогенетическими аномалиями, такими как *RUNX1-RUNX1T1*, *PML-RARA*, *KMT2A*-перестройка, *CBFB-MYH11* и *MOZ-CBP* [11–14]. Другие молекулярно-генетические аномалии, которые были отмечены у пациентов с СР, включали мутации в генах *NPM1*, *RUNX1*, эпигенетической регуляции, а также изменения в структуре рецепторов роста клеток и компонентах их сигнальных путей, таких как *FLT3-ITD*, *BRAF*, *NRAS*, *KRAS* и нейрофиброматоз типа 1 (*NF1*) [15–20].

Была выдвинута гипотеза о потенциальной роли инфекционных агентов, а также гемотрансфузий в возникновении СР путем инициации иммунного ответа и, как следствие, антилейкемического эффекта. В молекулярно-генетических исследованиях продемонстрировано, что лейкоэмические клетки продолжают претерпевать процессы клональной эволюции даже во время СР. Остаточные клоны могут вызывать рецидивы ОМЛ, однако мало что известно о приобретении химиорезистентности этими клонами после СР [16].

Первостепенно важным потенциальным механизмом инициации СР являются цитотоксические эффекты НК-клеток и Т-лимфоцитов, которые участвуют в процессах врожденного и адаптивного иммунитета. Второй потенциальный механизм, с помощью которого инфекционные процессы могут способствовать СР, — избыточная секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерферон γ и интерлейкин 2. Эти механизмы приводят к повышению активности Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров (НК). Также играет роль активация с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности, что ведет к активации НК, Т-лимфоцитов и макрофагов [21]. Более того, в литературе было показано повышение уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина 2, а также увеличение активности НК-клеток во время инфекций у пациентов с СР [22]. По некоторым данным, также и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор гипотетически могут оказывать антилейкемический эффект [23]. Активация врожденного и адаптивного иммунного ответа может представлять собой потенциальный механизм длительного контроля заболевания. В 2012 г. был описан клинический случай пациента, у которого наблюдалась длительная СР на протяжении 10 лет. У данного пациента *in vitro* было продемонстри-

ровано, что НК-клетки проявляют цитотоксическую активность против клеточной линии миелоидного лейкоза с повышенной экспрессией CD107a [24]. Кроме этого, инфекционный процесс зачастую сопровождается гипергаммаглобулинемией, которая косвенно может быть одним из возможных механизмов возникновения СР при ОМЛ [9, 25].

Одним из последствий активации иммунной системы является агрессивная продукция иммунокомпетентными клетками активных форм кислорода. Последние данные свидетельствуют о том, что бластные клетки с мутацией *NPM1* более чувствительны к окислительному стрессу. Можно гипотетически предположить, что существует взаимосвязь между возникновением СР и активностью перекисного окисления липидов, которую еще предстоит подтвердить [26, 27].

По нашему мнению, описанные клинические случаи достаточно точно соответствуют данным мировой литературы. Во всех случаях СР наступила на фоне системных инфекционных процессов: в первом случае полисегментарная пневмония, вероятно, бактериального генеза; в последнем случае инфекционным процессом была пневмония, этиологическим фактором которой являлась новая коронавирусная инфекция. Принимая во внимание тот факт, что по поводу COVID-19 в качестве противовоспалительной терапии пациент получал глюкокортикостероиды, нельзя исключить, что именно это явилось ведущим патогенетическим звеном инициации «спонтанной» ремиссии, так как описаны единичные случаи возникновения СР у пациентов с ОМЛ на фоне терапии высокими дозами метилпреднизолона.

Самым интригующим вопросом при обсуждении СР при ОМЛ является даже не сам механизм индукции ремиссии, а механизмы ее поддержания, особенно при многолетней длительности ремиссии. В связи с этим уместно провести параллели между СР и спонтанным разрешением транзиторного аномального миелопоэза при синдроме Дауна. Транзиторный аномальный миелопоэз представляет собой клональное расстройство фетального миелопоэза, клинически и гематологически неотличимое от ОМЛ, самостоятельно разрешающееся в течение нескольких недель или месяцев, но с риском развития уже истинного ОМЛ из клона с персистирующей мутацией в гене *GATA1*. Возможно, механизм становления СР с последующим рецидивом ОМЛ следует той же закономерности, когда вышеописанные воздействия (цитокины, активация клеточных эффекторов) элиминируют основную массу лейкоэмических клеток, но неспособны элиминировать стволовые клетки опухоли или предлейкемические предшественники, которые при возникновении дополнительных лейкоэмических мутаций становятся источниками развернутого рецидива ОМЛ. Очевидно, что для доказательства этой гипотезы необходимы динамические молекулярно-генетические исследования малых популяций ранних гемопоэтических предшественников.

Заключение

Исходя из результатов проведенного обзора литературы и описанных клинических случаев, можно сделать вывод о том, что СР при ОМЛ — достаточно редкий, малоизученный и транзиторный патологический феномен. В соответствии с опытом нашего центра хотелось бы отметить, что за 12 лет было идентифицировано всего 3 случая СР из более чем 1000 пациентов с ОМЛ. Основным гипотетическим механизмом при СР является активация звеньев врожденного и адаптивного иммуни-

тета, что приводит к прямому антилейкемическому эффекту. Мы представили 3 уникальных клинических случая, характеристики которых полностью согласуются с данными источников литературы. Однако для более детального изучения этого вопроса требуется проведение дополнительных ретро- и проспективных исследований. Понимание фундаментальных молекулярно-биологических процессов данного феномена в перспективе может открыть новые потенциальные терапевтические мишени для иммунотерапии острых лейкозов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estey E., Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368(9550):1894–907. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69780-8
2. Eisenlohr C. Leucaemia lienalis, lymphatica et medullaris mit multiplen Gehirnnervenläsungen. *Virchows Arch* 1878;73:56–73.
3. Richter P.F. Lukämie and erysipel. *Charité Annal* 1896;21:299–309.
4. Rashidi A., Fisher S.I. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1727–34. DOI: 10.3109/10428194.2014.970545
5. Imataki O., Ishida T., Kida J.I. et al. Repeated spontaneous remission of acute myeloid leukemia in response to various infections: a case report. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):215. DOI: 10.1186/s12879-023-08108-z
6. Camus V., Etancelin P., Jardin F. et al. Spontaneous remission in three cases of AML M5 with NPM1 mutation. *Clin Case Rep* 2015;3(11):955–9. DOI: 10.1002/ccr3.408
7. Shimohakamada Y., Shinohara K., Fukuda N. Remission of acute myeloblastic leukemia after severe pneumonia treated with high-dose methylprednisolone. *Int J Hematol* 2001;74(2):173–7. DOI: 10.1007/BF02982001
8. Fozza C., Bellizzi S., Bonfigli S. et al. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(3):219–22. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00281.x
9. Maywald O., Buchheidt D., Bergmann J. et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection—case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2004;83(3):189–94. DOI: 10.1007/s00277-003-0741-y
10. Jain N., Hubbard J., Vega F. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia: report of three patients and review of literature. *Clinical Leukemia* 2008;2:64–7. DOI:10.3816/CLK.2008.n.008
11. Zomas A., Stefanoudaki-Sofianatou K., Fisis M., Anagnostopoulos N.I. Dose dependent long-term *in vivo* remission of AML1/ETO positive acute myeloid leukemia with G-CSF. *Hematology* 2004;9(2):107–11. DOI: 10.1080/10245330310001652491
12. Yamasaki Y., Izumi Y., Sawada H., Fujita K. Probable *in vivo* induction of differentiation by recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1991;78(4):579–80. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04498.x
13. Beinart G., Jones D., Abruzzo L.V., Ravandi F. Spontaneous hematologic and cytogenetic remission in a case of acute myelogenous leukemia with inversion 16. *Clin Leuk* 2007;1(4):243–6. DOI:10.3816/CLK.2007.n.015
14. Hoshino T., Taki T., Takada S. et al. Spontaneous remission of adult acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13)/MOZ-CBP fusion. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):253–5. DOI: 10.1080/10428194.2017.1320712
15. Vachhani P., Mandler J.H., Evans A. et al. Spontaneous remission in an older patient with relapsed FLT3 ITD mutant AML. *Case Rep Hematol* 2016;2016:1259759. DOI: 10.1155/2016/1259759
16. Helbig D., Quesada A.E., Xiao W. et al. Spontaneous remission in a patient with acute myeloid leukemia leading to undetectable minimal residual disease. *J Hematol* 2020;9(1–2):18–22. DOI: 10.14740/jh606
17. Khalife-Hachem S., Pegliasco J., Saada V. et al. Spontaneous molecular response of IDH2 acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2020;99(2):353–4. DOI: 10.1007/s00277-019-03876-8
18. Bradley T., Zuquello R.A., Aguirre L.E. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia with NF1 alteration. *Leuk Res Rep* 2020;13:100204. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100204
19. Paul R., Remes K., Lakkala T., Pelliniemi T.T. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1994;86(1):210–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb03281.x
20. Müller-Schmah C., Solari L., Weis R. et al. Immune response as a possible mechanism of long-lasting disease control in spontaneous remission of MLL/AF9-positive acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2012;91(1):27–32. DOI: 10.1007/s00277-011-1332-y
21. Jimenez C., Ribera J.M., Abad E. et al. Increased serum tumour necrosis factor during transient remission in acute leukaemia. *Lancet* 1993;341(8860):1600. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90739-4
22. Musto P., D’Arena G., Melillo L. et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia: a role for endogenous production of tumour necrosis factor and interleukin-2. *Br J Haematol* 1994;87(4):879–80. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06761.x
23. Nimubona S., Grulois I., Bernard M. et al. Complete remission in hypoplastic acute myeloid leukemia induced by G-CSF without chemotherapy: report on three cases. *Leukemia* 2002;16(9):1871–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2402592
24. Federici L., Falini B. Nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia: a tale of protein unfolding and mislocalization. *Protein Sci* 2013;22(5):545–56. DOI: 10.1002/pro.2240
25. Mitterbauer M., Fritzer-Szekeres M., Mitterbauer G. et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and blood transfusion associated with hypergammaglobulinaemia. *Ann Hematol* 1996;73(4):189–93. DOI: 10.1007/s002770050226
26. Huang M., Thomas D., Li M.X. et al. Role of cysteine 288 in nucleophosmin cytoplasmic mutations: sensitization to toxicity induced by arsenic trioxide and bortezomib. *Leukemia* 2013;27(10):1970–80. DOI: 10.1038/leu.2013.222
27. Martelli M.P., Gionfriddo I., Mezzasoma F. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncoprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells. *Blood* 2015;125(22):3455–65. DOI: 10.1182/blood-2014-11-611459

Вклад авторов

В.В. Клюхин: обзор публикаций по теме статьи, описание клинических случаев;
И.И. Калинина, А.А. Масчан: научное редактирование, утверждение статьи;
Т.Ю. Салимова, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро, Г.Р. Шарапова: предоставление материалов для исследования.

Authors' contributions

V.V. Klyukhin: review of publications on the article topic, clinical case reports;
I.I. Kalinina, A.A. Maschan: scientific editing, article approval;
T.Yu. Salimova, I.V. Osipova, V.Yu. Shapiro, G.R. Sharapova: provision of research materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Клюхин / V.V. Klyukhin: <https://orcid.org/0009-0000-6734-0331>
И.И. Калинина / I.I. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
А.А. Масчан / A.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных. Описательная статья одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data. The Biomedical Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology approved the descriptive article.