

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ДИНУТУКСИМАБОМ БЕТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

А.В. Быкова, Н.А. Андреева, Р.С. Оганесян, И.В. Сидоров, Н.С. Иванов, Д.Т. Уталиева, М.В. Телешова, О.С. Зацаринная, Л.А. Смирнова, Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская



ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние два десятилетия иммунотерапия (ИТ) стала стандартом лечения некоторых солидных злокачественных новообразований у детей, в т.ч. нейробластомы (НБ). Профиль токсичности применяемых моноклональных антител широкий, при этом отдельно выделяются аллергические реакции и гиперэозинофилия, сопровождающиеся поражением органов-мишеней. Эозинофильные реакции при применении динутуксимаба бета (ДБ) мало изучены.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

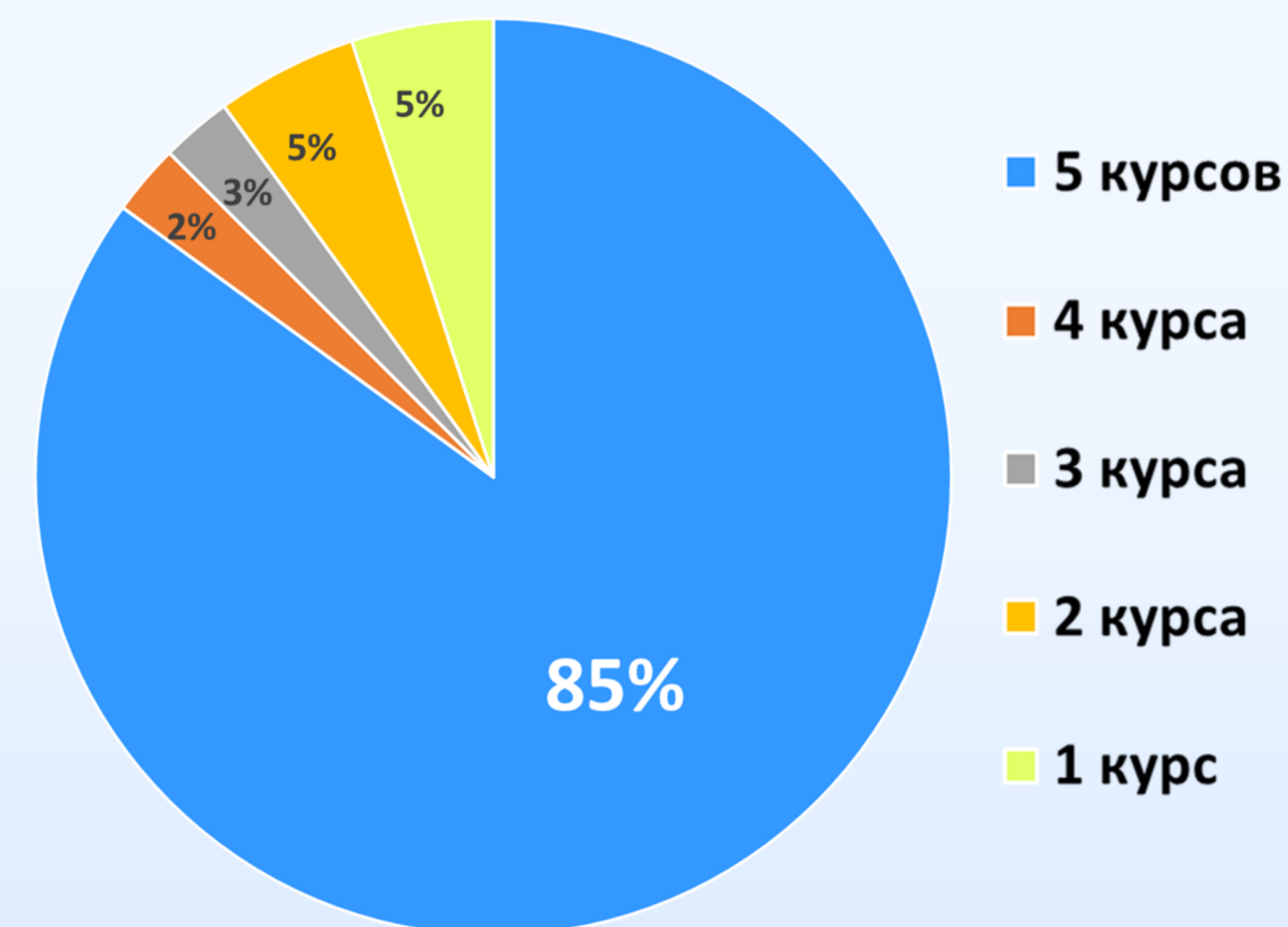
Изучить взаимосвязь между подъемом количества эозинофилов в периферической крови и развитием аллергических реакций и тонзиллита при проведении терапии ДБ у пациентов с НБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ИТ проведена:

- в 1 линии – 75% (30/40),
- во 2 линии – 25% (10/40) пациентам.

Все пять курсов ДБ получили 85% (34/40) пациентов.



Эозинофилия:

- развивалась у 90% (37/40) пациентов;
- проявлялась на 12-15 сутки от начала курса;
- снижалась от курса к курсу (от 90,2% до 17,1% пациентов);
- медиана повышения эозинофилов составила:
 - после 1 курса — 6,06 N;
 - после последующих курсов — 1,1-1,6 N (табл.1).

Таблица 1. Максимальный уровень эозинофилов среди всех пациентов на протяжении 5 курсов ИТ.

Показатель	1 курс ИТ (n=40)	2 курс ИТ (n=38)	3 курс ИТ (n=36)	4 курс ИТ (n=35)	5 курс ИТ (n=34)
	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)
Max АЧЭ, тыс/мкл	4,06 (0,55;30,26)	1,09 (0,01;8,57)	1,01 (0;6,63)	0,73 (0;4,21)	0,76 (0,01;4,23)
Max АЧЭ/N, абс	6,06 (0,8;60,5)	1,6 (0,4;17,1)	1,6 (0;12,6)	1,1 (0;8,4)	1,2 (0,01;7)
День терапии	15 (10;20)	12 (1;39)	14 (0;38)	12 (0;36)	13 (1;33)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ количества эозинофилов в крови во время и между курсами ИТ и оценка клинического статуса 40 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НБ, которым проводилась терапия ДБ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2019 по 2023гг. ДБ вводился в дозе 10 мг/м²/сут 24-часовой инфузией в течение 10 дней (5 курсов). Для статистического анализа использовалась программа Jamovi 2.4.11.

Клинически между курсами терапии отмечено проявление следующих аллергических реакций, представленных в табл. 2.

Таблица 2. Побочные эффекты ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ группы высокого риска/рецидивами.

Осложнения	1 курс ИТ (n=40)	2 курс ИТ (n=38)	3 курс ИТ (n=36)	4 курс ИТ (n=35)	5 курс ИТ (n=34)
Эозинофилы	90,2% (n=37)	36,8% (n=14)	29,7% (n=11)	17,1% (n=6)	23,5% (n=8)
Кожные аллергические реакции	19,0% (n=8)	18,4% (n=7)	25,0% (n=9)	22,9% (n=8)	17,6% (n=6)
Зуд	15% (n=6)	13,2% (n=5)	11,1% (n=4)	5,7% (n=2)	5,9% (n=2)
Острый тонзиллит	14,6% (n=6)	15,8% (n=6)	16,7% (n=6)	14,3% (n=5)	8,8% (n=3)
Бронхообструктивный Синдром	22,5% (n=9)	13,2% (n=5)	16,7% (n=6)	11,4% (n=4)	14,7% (n=5)

Статистически значимая связь между эозинофилией и клиническим проявлениями была получена только для когорты пациентов с клиникой тонзиллита ($p=0,035$) - табл.3, рис.1.

Таблица 3. Взаимосвязь максимального уровня эозинофилов, в зависимости от развития нежелательных реакций на фоне проведения ИТ.

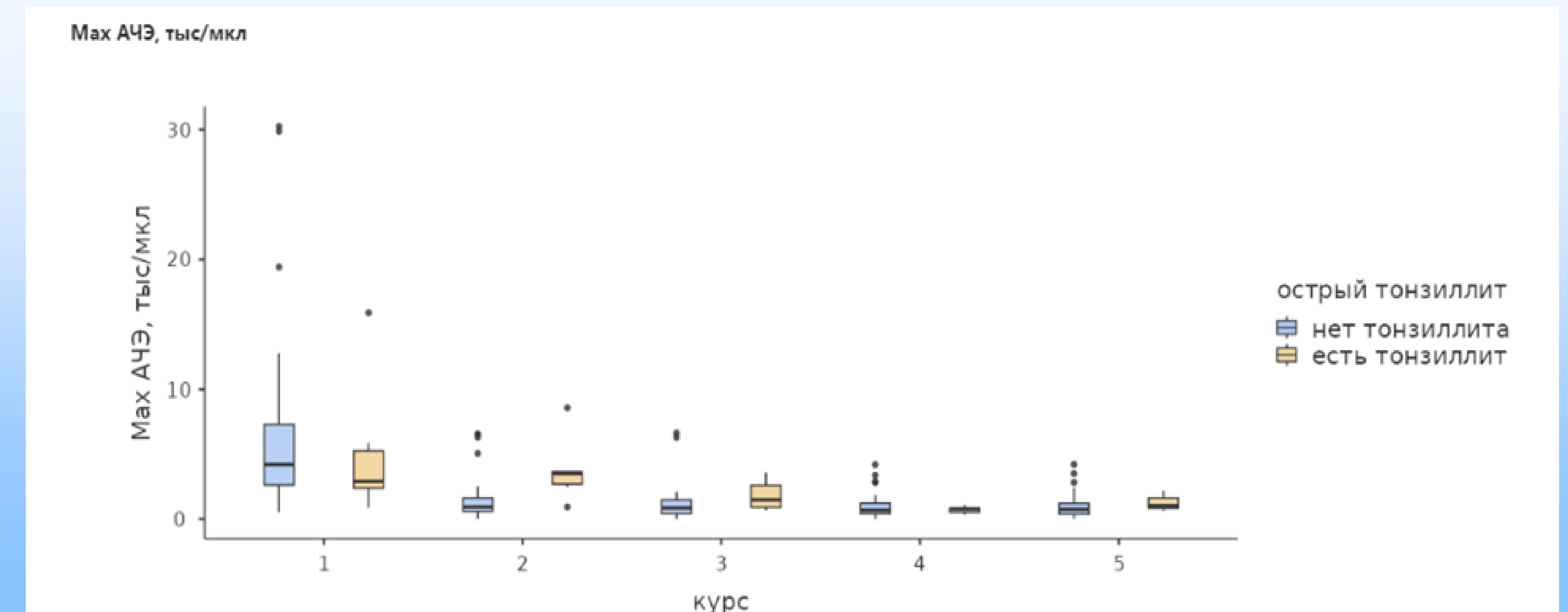
Нежелательные реакции	Me (Min; Max) p	
	АЧЭ, тыс/мкл	АЧЭ/N, абс
Острый тонзиллит	1,94 (0,35;15,9) p=0,035	3,25 (0,7;31,8) p=0,017
Кожные реакции	1,25 (0,30;3) p=0,327	1,85 (0;60,5) p=0,415
Зуд	1,71 (0;12,8) p=0,255	2,1 (0;18,5) p=0,359
Бронхообструктивный синдром	1,01 (0,01;12,8) p=0,305	1,5 (0,01;18,5) p=0,363

Примечание: U-критерий Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Острый тонзиллит:

- развился в 35% (14/40) случаев;
- дебют приходился на 11±7,6 сутки от начала курса ДБ;
- сопровождался эозинофилией легкой и средней степени тяжести;
- наиболее часто тонзиллит развивался после 1 курса терапии (у 6/14, 43%) и у половины пациентов повторялся на протяжении 2-3 курсов (табл.2).
- Гистологически подтвержденная выраженная эозинофильная инфильтрация небных миндалин — 2,5% (1/40).

Рисунок 1. Максимальный уровень эозинофилов в зависимости от наличия или отсутствия клиники острого тонзиллита на протяжении 5 курсов ИТ.



ВЫВОДЫ

При проведении иммунотерапии ДБ у пациентов с НБ развивается ряд специфических осложнений, сопровождающихся эозинофилией. При этом, статистически значимо эозинофилия коррелирует с клиникой острого тонзиллита, что, в совокупности с микробиологическим анализом и гистологическим исследованием позволяет предположить его неинфекционный генез. Тем не менее, данное состояние требует проведения дифференциального диагноза с инфекционными процессами и тщательного наблюдения за пациентами, проходящими ИТ ДБ, с целью своевременного выявления и правильной интерпретации нежелательных реакций.

Контактная информация: anna.bykova@dgoi.ru