

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Mohtaseb Z, Schachter S, Shen Lee B, Garlich J, Trattler W. The Relationship Between Dry Eye Disease and Digital Screen Use. Clin Ophthalmol. 2021 Sep 10;15:3811-3820. doi: 10.2147/OPTH.S321591. PMID: 34531649; PMCID: PMC8439964.
2. Donthineni PR, Shanbhag SS, Basu S. An Evidence-Based Strategic Approach to Prevention and Treatment of Dry Eye Disease, a Modern Global Epidemic. Healthcare (Basel). 2021 Jan 17;9(1):89. doi: 10.3390/healthcare9010089. PMID: 33477386; PMCID: PMC7830429.
3. Martínez-Carrasco R, Sharma A. Ocular surface glycoalyx in health and disease. Front Cell Dev Biol. 2025 Mar 27;13:1561324. doi: 10.3389/fcell.2025.1561324. PMID: 40213393; PMCID: PMC11983506
4. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. Exp Eye Res. 2020 Aug;197:108115. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561483; PMCID: PMC7483968.
5. Uchino Y. The Ocular Surface Glycoalyx and its Alteration in Dry Eye Disease: A Review. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Nov 1;59(14):DES157-DES162. doi: 10.1167/iov.17-23756. PMID: 30481821.

ГЕМАТОЛОГИЯ

УДК 616.155.392-036.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD123 (IL3RA) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Абдурахманова Н.Р., Холиков Ф.Ж., Каюмов А.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, г. Ташкент

XULOSA

Ushbu tadqiqot o'tkir leykozli bemorlarda CD123 (IL3RA) ekspressiyasining klinik-prognoz ahamiyatini baholashga bog'ishlangan. 116 nafar bemor ma'lumotlari tahlil qilindi. Suyak iligi aspiratlarida CD123 ekspressiyasi ko'prangli oqim sitometriyasi yordamida aniqlanib, blasthujayralardagi foiz ko'rsatkichi bo'yicha baholandi. CD123 ekspressiyasi bemorlarning 79,3% ida aniqlanib, 68,1% ida yuqori ($\geq 50\%$) darajada qayd etildi. Eng yuqori ekspressiya miyeloid, miyelomonotsitar va monoblast variantlarda kuzatildi.

Yuqori CD123 ekspressiyasi suyak iligidagi yuqori blast infiltratsiyasi, kasallikning agressiv kechishi, birlamchi rezistentlik va erta relaps xavfi bilan bog'liq ekanligi aniqlandi. CD123, blastlar darajasi va leykoz morfologik variantini o'z ichiga olgan prognostik xavf shkalasi ishlab chiqildi va uning diskriminatsion qobiliyati qoniqarli ekan ($AUC \approx 0,74$) ko'rsatildi.

Natijalar. CD123 ni o'tkir leykozlarda muhim biomarker sifatida qo'llash, riskni stratifikatsiya qilish va individual davolash strategiyasini tanlashda ahamiyatli ekanini tasdiqlaydi.

Kalit sozlar: CD123, interleukin-3, o'tkir limfoblastik leykemiya, o'tkir miyeloid leykemiya.

Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний системы

SUMMARY

Objective. To evaluate the clinical and prognostic significance of CD123 (IL3RA) expression in patients with acute leukemias. A total of 116 patients were included in this single-center observational study. CD123 expression in bone marrow blast cells was assessed by multiparameter flow cytometry and quantified as the percentage of CD123-positive cells. CD123 expression was detected in 79.3% of patients, with high expression ($\geq 50\%$) observed in 68.1%. The most pronounced expression was observed in myeloid, myelomonocytic, and monoblastic variants of acute leukemia.

High CD123 expression was associated with increased bone marrow blast infiltration, aggressive disease course, primary resistance to therapy, and early relapse. A prognostic risk score incorporating CD123 expression, blast percentage, and leukemia subtype was developed and demonstrated acceptable predictive performance ($AUC \approx 0.74$).

The obtained data support the inclusion of CD123 in standard immunophenotyping panels and its use as a biomarker for risk stratification and personalization of therapy in patients with acute leukemias.

Keywords: CD123, interleukin-3, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia.

крововетворения, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток и вытеснени-

ем нормального гемопоэза. Несмотря на существенные достижения в диагностике и терапии, результаты лечения остаются неудовлетворительными у значительной части пациентов, что связано с высокой частотой первичной резистентности, ранних рецидивов и прогрессирования заболевания. В этой связи актуальной задачей современной гематологии является поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания и индивидуализировать терапевтическую тактику [1,8].

В последние годы особое внимание уделяется иммунологическим маркерам, экспрессируемым на поверхности лейкозных клеток, которые отражают биологические особенности опухолевого клона и могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени. Одним из таких маркеров является CD123 – α -цепь рецептора интерлейкина-3 (IL3RA). В норме CD123 экспрессируется на ограниченном количестве клеток гемопоэтического ряда, включая ранние миелоидные предшественники и плазмцитоидные дендритные клетки, тогда как при острых лейкозах его экспрессия значительно возрастает [5,9].

Повышенная экспрессия CD123 описана преимущественно при острых миелоидных лейкозах, включая миеломоноцитарные и монобластные варианты, а также при ряде лимфоидных форм. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что CD123 активно экспрессируется на лейкозных стволовых клетках, которые играют ключевую роль в формировании лекарственной резистентности и развитии рецидивов заболевания. Активация сигнальных путей, связанных с рецептором интерлейкина-3, способствует усилению пролиферации и подавлению апоптоза опухолевых клеток, что обуславливает агрессивное клиническое течение лейкозов [4,6].

Накопленные данные указывают на возможную ассоциацию высокой экспрессии CD123 с неблагоприятным прогнозом, сниженной частотой достижения полной ремиссии и повышенным риском рецидива. Однако результаты исследований остаются неоднозначными, что связано с гетерогенностью выборки, различиями в методах оценки экспрессии CD123 и недостаточным учётом клинико-лабораторных факторов, таких как степень бластной инфильтрации костного мозга и применяемые режимы терапии [3,11].

В связи с этим представляется актуальным комплексное изучение экспрессии CD123 у пациентов с острыми лейкозами с учётом морфологического варианта заболевания, уровня бластов костного мозга, характера проводимой полихимиотерапии и исходов лечения. Такой подход позволяет более глубоко оценить прогностическую значимость CD123 и определить его потенциальную роль в стратификации риска и выборе терапевтической стратегии.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка клинико-прогностического значения

экспрессии CD123 (IL3RA) у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от морфологического варианта заболевания, уровня бластной инфильтрации костного мозга, применяемых режимов полихимиотерапии и исходов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и характеристика пациентов. Настоящее исследование носило наблюдательный проспективный одноцентровый характер и включало пациентов с острыми лейкозами, находившихся на обследовании и лечении в специализированном гематологическом стационаре с 2024 года по 2025. В анализ были включены 116 пациентов, у которых проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включая морфологическое и иммунологическое исследование костного мозга.

Анализ проводился в аппарате : проточного цитометра:BD FACS Lyric

Использованы реактивы CD123:PE-Cy7 Mouse Anti-Human CD123 clone 7G3(50 tests)

Стратегия гейтирования: фиксированная, 6/2-6 цветная и 2 лазерная.

Критериями включения в исследование являлись: подтверждённый диагноз острого лейкоза на основании морфологических и иммунологических данных, наличие результатов проточной цитометрии с оценкой экспрессии CD123, а также доступность клинической информации об исходах лечения. Критериями исключения служили неполные клинико-лабораторные данные и отсутствие результатов иммунологического исследования.

В исследуемой когорте были представлены различные морфологические варианты острых лейкозов, включая острый миелобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный и монобластный варианты, острые лимфобластные лейкозы В- и Т-клеточной линии, а также отдельные случаи промиелоцитарного (ОПЛ) и недифференцированного лейкоза (ОНЛ). Всем пациентам проводилась оценка степени бластной инфильтрации костного мозга, которая выражалась в процентах от общего числа ядерных клеток.

Лечебная тактика определялась клиническим состоянием пациента, возрастом, морфологическим вариантом заболевания и включала как интенсивные схемы полихимиотерапии, так и низкоинтенсивные режимы лечения. Исходы терапии оценивались на основании клинико-гематологических критериев и классифицировались как полная гематологическая ремиссия, рецидив заболевания, первично-резистентное или резистентное течение, а также летальный исход или отказ от лечения.

Проточная цитометрия и оценка экспрессии CD123. Иммунофенотипирование клеток костного мозга проводилось методом многоцветной проточной цитометрии с использованием стандартных панелей моноклональных антител. Материалом для исследования служили аспираты костного мозга, полученные до начала специфической терапии.

Для идентификации бластной популяции использовалась комбинация антигенов, включающая CD45 с анализом распределения клеток в координатах CD45/SSC, а также линейно-специфические маркеры миелоидной и лимфоидной дифференцировки. Экспрессия CD123 оценивалась на гейтированной популяции бластных клеток.

Уровень экспрессии CD123 определялся в процентах CD123-позитивных клеток и, при наличии количественных данных, дополнительно оценивался по интенсивности флуоресценции. В случаях качествен-

ной оценки экспрессии результаты классифицировались как отрицательные, умеренно положительные или положительные. Для статистического анализа экспрессия CD123 была стандартизирована и представлена в виде бинарной переменной с выделением групп низкой (<50%) и высокой ($\geq 50\%$) экспрессии.

Полученные данные использовались для анализа взаимосвязи экспрессии CD123 с морфологическим вариантом лейкоза, уровнем бластной инфильтрации костного мозга и клиническими исходами лечения.

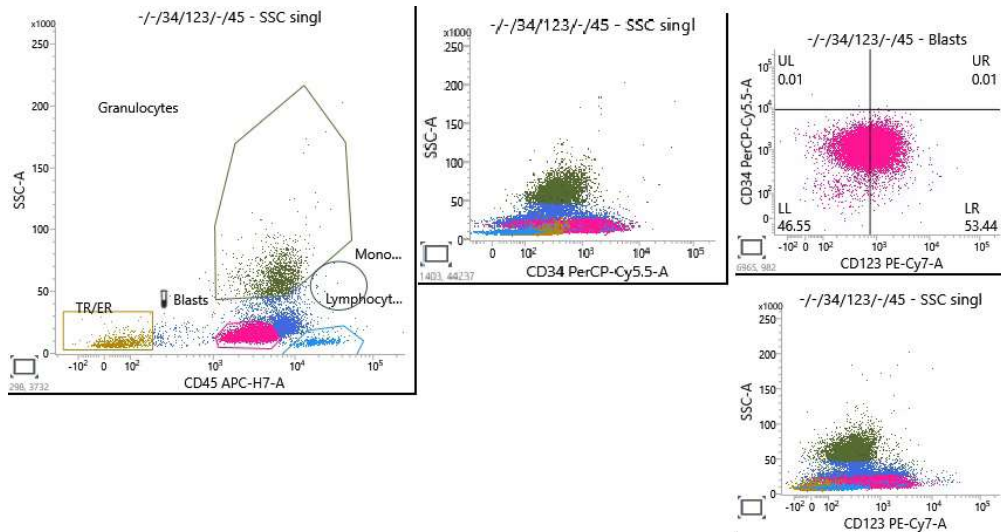


Рис. 1. Умеренная экспрессия CD123.

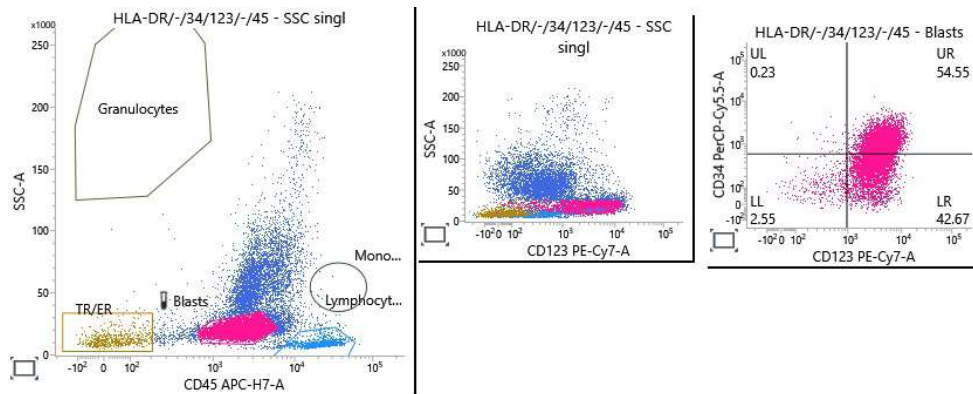


Рис. 2. Яркая экспрессия CD123.

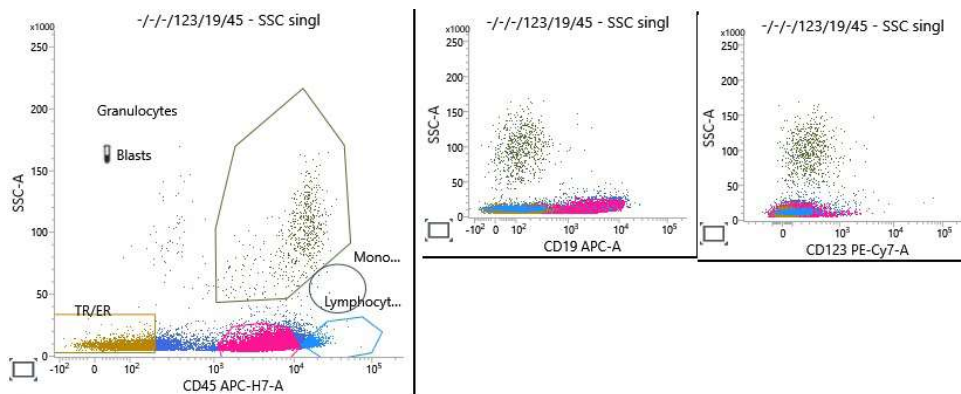


Рис. 3. Без экспрессии CD123.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 116 пациентов с острыми лейкозами. Возраст больных варьировал от 18 до 78 лет, медиана возраста составила 46 лет (IQR 34-59). Женщины составили 67 (57,8%), мужчины – 49 (42,2%) пациентов.

По морфологическим вариантам заболевания в структуре выборки преобладали миелоидные формы острых лейкозов, которые были диагностированы у

65 (56,0%) пациентов. Острый миелобластный лейкоз выявлен у 33 (28,4%), острый миеломоноцитарный лейкоз – у 22 (19,0%), монобластный вариант – у 10 (8,6%) пациентов. Острые лимфобластные лейкозы диагностированы у 40 (34,4%) больных, из них В-клеточный вариант – у 36 (31,0%), Т-клеточный – у 4 (3,4%). Острый промиелоцитарный лейкоз выявлен у 5 (4,3%) пациентов.

Таблица 1

Распределение пациентов по морфологическим вариантам

Диагноз	n	%
Острый миелоидный лейкоз	33	28,4
Острый миеломонобластный лейкоз	22	19,0
Острый монобластный лейкоз	10	8,6
Все миелоидные формы (всего)	65	56,0
В-Острый лимфобластный лейкоз	36	31,0
Т-Острый лимфобластный лейкоз	4	3,4
Острый промиелоцитарный лейкоз	5	4,3
Прочие	4	3,3

Анализ степени бластной инфильтрации костного мозга показал, что у большинства пациентов заболевание дебютировало с выраженной бластозностью. Медиана содержания бластных клеток составила 82% (IQR 65–92), при этом у ≈78% пациентов уровень бластов превышал 50%, что свидетельствует о высокой опухолевой нагрузке на момент диагностики.

Экспрессия CD123 в общей группе пациентов. Экспрессия CD123 была выявлена у 92 из 116 пациентов (79,3%), тогда как отрицательный фенотип CD123 зарегистрирован у 24 (20,7%) больных. При количественной оценке экспрессии CD123 медианное значение составило 70% (IQR 50-90), диапазон значений варьировал от 20 до 100%.

Таблица 2

Количественная оценка экспрессии CD123 у больных

Морфологический вариант	n	CD123+, n (%)	Медиана CD123, % (IQR)	Высокая экспрессия CD123 ≥50%, n (%)
Острый миелоидный лейкоз	33	28 (84,8%)	75 (60-90)	24 (72,7%)
Острый миеломонобластный лейкоз	22	20 (90,9%)	80 (65-95)	18 (81,8%)
Острый монобластный лейкоз	10	10 (100%)	90 (70-95)	9 (90,0%)
Острый промиелоцитарный лейкоз	5	4 (80,0%)	55 (40-70)	3 (60,0%)
В-Острый лимфобластный лейкоз	36	24 (66,7%)	50 (30-70)	18 (50,0%)
Т-Острый лимфобластный лейкоз	4	1 (25,0%)	30 (20-40)	1 (25,0%)
Прочие формы*	6	2 (33,3%)	35 (25-45)	2 (33,3%)
Всего	116	92 (79,3%)	70 (50-90)	79 (68,1%)

Для последующего анализа пациенты были разделены на группы с низкой (<50%) и высокой (≥50%) экспрессией CD123. Высокая экспрессия CD123 выявлена у 79 (68,1%) пациентов, низкая – у 37 (31,9%).

Экспрессия CD123 и морфологический вариант лейкоза. Частота и уровень экспрессии CD123 существенно зависели от морфологического варианта заболевания (табл. 2). Наиболее высокая экспрессия CD123 отмечалась при миелоидных формах острых лейкозов. Так, CD123-позитивный фенотип выявлен у 84,8% пациентов с ОМЛ, у 90,9% больных с ОММЛ и у 100% пациентов с монобластным вариантом ОМЛ. При этом высокая экспрессия CD123 (≥50%)

регистрировалась у 72,7%, 81,8% и 90,0% пациентов соответствующих подгрупп.

При острых лимфобластных лейкозах экспрессия CD123 носила более переменный характер. В группе В-ОЛЛ CD123 выявлялся у 66,7% пациентов, однако высокая экспрессия наблюдалась лишь у 50,0%. При Т-клеточном ОЛЛ экспрессия CD123 регистрировалась значительно реже – у 25,0% пациентов и характеризовалась низкими значениями.

Таким образом, высокая экспрессия CD123 достоверно чаще выявлялась при миелоидных вариантах острых лейкозов по сравнению с лимфоидными формами.

Исход заболевания

Исход	n	%
Клинико-гематологическая ремиссия (всего)	58	50
без рецидива	39	34
с рецидивом	19	16
Первично-резистентное течение	24	21
Резистентность / прогрессия	19	16
Летальный исход / миелотоксический агранулоцитоз	7	6
Отказ / неопределённые	9	7

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведён комплексный анализ экспрессии CD123 (IL3RA) у пациентов с острыми лейкозами с учётом морфологического варианта заболевания, степени бластной инфильтрации костного мозга, применяемых схем терапии и клинических исходов. Полученные результаты подтверждают высокую биологическую и прогностическую значимость CD123 и расширяют представления о его роли в формировании агрессивного течения острых лейкозов.

В исследуемой когорте экспрессия CD123 была выявлена у подавляющего большинства пациентов, при этом высокая экспрессия ($\geq 50\%$) отмечалась более чем у двух третей больных. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [10,12], в которых показано, что CD123

широко экспрессируется при острых миелоидных лейкозах, особенно при миеломоноцитарных и монобластных вариантах. Отмечаемая в нашей работе максимальная экспрессия CD123 при монобластных формах ОМЛ подтверждает гипотезу о тесной связи данного маркера с ранними и менее дифференцированными опухолевыми клетками.

В то же время при лимфоидных формах острых лейкозов, особенно при Т-клеточном варианте ОЛЛ, экспрессия CD123 выявлялась значительно реже и характеризовалась более низкими значениями. Аналогичная вариабельность экспрессии CD123 при В-ОЛЛ описана и другими авторами [2,7], что может отражать биологическую гетерогенность лимфоидных опухолевых клонов и различия в сигнальных путях, поддерживающих их выживание.

Таблица 4

Прогностическая шкала риска неблагоприятного исхода

Параметр	Критерий	Баллы
Экспрессия CD123	<50%	0
	$\geq 50\%$	2
Бласты костного мозга	<50%	0
	$\geq 50\%$	1
Морфологический вариант	Лимфоидный (ОЛЛ)	0
	Миелоидный (ОМЛ, ОММЛ, монобластный)	1

Таблица 5

Интерпретация шкалы (группы риска)

<p>Низкий риск (0–1 балл) Высокая вероятность стойкой клинико-гематологической ремиссии (КГР) Низкий риск первичной резистентности Стандартная терапия, стандартный мониторинг</p> <p>Промежуточный риск (2 балла) Умеренный риск рецидива Возможна клинико-гематологическая ремиссия с последующей утратой ответа Усиленный мониторинг, оценка МРБ (минимальная резидуальная болезнь)</p> <p>Высокий риск (3–4 балла) Высокая частота: первичной резистентности раннего рецидива Агрессивное течение заболевания альтернативных схем CD123-направленной терапии</p>	<p>Шаг 1. Определить экспрессию CD123 (%) методом проточной цитометрии $\geq 50\% \rightarrow +2$ балла $< 50\% \rightarrow 0$ баллов</p> <p>Шаг 2. Оценить бластную инфильтрацию костного мозга $\geq 50\% \rightarrow +1$ балл $< 50\% \rightarrow 0$ баллов</p> <p>Шаг 3. Определить морфологический вариант лейкоза ОМЛ / ОММЛ / монобластный $\rightarrow +1$ балл ОЛЛ $\rightarrow 0$ баллов</p> <p>Шаг 4. Суммировать баллы \rightarrow определить группу риска 0–1 \rightarrow низкий 2 \rightarrow промежуточный 3–4 \rightarrow высокий</p>
---	--

ROC-анализ разработанной прогностической шкалы показал удовлетворительную дискриминационную способность модели в отношении неблагоприятных исходов лечения ($AUC \approx 0,74$, $p < 0,01$). Оптимальным пороговым значением являлась сумма ≥ 3 баллов, при которой чувствительность и специфичность модели составляли около 72% и 68% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о возможности практического применения предложенной шкалы для ранней стратификации риска у пациентов с острыми лейкозами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование продемонстрировало высокую клиничко-прогностическую значимость экспрессии CD123 (IL3RA) у пациентов с острыми лейкозами. Установлено, что CD123 широко экспрессируется при острых лейкозах, преимущественно при миелоидных, миеломоноцитарных и монобластных вариантах, и ассоциируется с высокой степенью бластной инфильтрации костного мозга.

Показано, что высокая экспрессия CD123 ($\geq 50\%$) достоверно связана с неблагоприятными исходами лечения, включая первичную резистентность, развитие рецидивов и прогрессирование заболевания. Пациенты с высоким уровнем CD123 характеризовались более агрессивным течением болезни и сниженной эффективностью стандартной полихимиотерапии.

На основании полученных данных была разработана и валидирована прогностическая шкала риска неблагоприятного исхода, включающая экспрессию CD123, уровень бластной инфильтрации костного мозга и морфологический вариант лейкоза. Предложенная модель продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность и позволила выделить группы низкого, промежуточно-го и высокого прогностического риска.

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения CD123 в стандартные панели иммунологического исследования при первичной диагностике острых лейкозов и подтверждают перспективность использования CD123 как биомаркера для стратификации риска и оптимизации лечебной тактики. Использование разработанной прогностической шкалы может способствовать более раннему выявлению пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания и обоснованию применения индивидуализированных, в том числе таргетных, терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez S, Su Y, Harrold J, et al. Targeting CD123 in acute leukemia with bispecific antibodies and CAR-T cells. *Leukemia*. 2022;36(3):684–696.

2. Immunotherapy for acute myeloid leukemia: Current strategies. *Karger Review*. 2023. Обзор современных иммунотерапевтических подходов в AML с акцентом на CD123-таргетные агенты, их ограничения и перспективы
3. Jen W. Y. et al. Tagraxofusp: a first-in-class CD123-targeted agent. *Am. Cancer Soc. Review*. 2024. Анализ клинических данных и развития таргетной терапии на основе CD123, включая одобренный препарат tagraxofusp и его потенциальные комбинации с другими агентами
4. Jen WY, Nichols J, Wang ES. Tagraxofusp: a first-in-class CD123-targeted therapy for hematologic malignancies. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):45–58.
5. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Haematologica*. 2021;106(2):321–330.
6. Pelosi E., Castelli G., Testa U. CD123 as a therapeutic target for acute myeloid leukemia and blastic plasmacytoid dendritic neoplasm. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(3):2718. Обзор современных данных по экспрессии CD123 и потенциалу таргетной терапии в AML/BPDCN, включая антителасодержащие препараты и CAR-T подходы.
7. Pelosi E, Castelli G, Testa U. CD123 as a therapeutic target for acute myeloid leukemia and blastic plasmacytoid dendritic neoplasm. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2718.
8. Stein A. S. et al. First-in-Human Studies of CD123-targeting agents (bispecific antibodies, CAR approaches) in acute leukemia. Пилотные исследования безопасной дозы антител-биэнагеров и других CD123-направленных терапий у пациентов с рецидивом/рефрактерным AML/B-ALL.
9. Stein AS, Jongen-Lavrencic M, Garcia S, et al. Current status and future potential of CD123-based targeted therapies for acute leukemia. *Leukemia*. 2024;38(2):239–252.
10. Systematic pan-cancer analysis of IL3RA carcinogenesis in acute leukemia. 2025. Издание 2025 г. Анализ CD123 (IL3RA) как биомаркера в острых лейкозах, включая взаимосвязь экспрессии с клиническими исходами и прогностическое значение в AML и B-ALL.
11. Tettamanti S, Marin V, Pizzitola I, et al. Targeting of acute myeloid leukemia by cytokine-induced killer cells redirected with a novel anti-CD123 chimeric antigen receptor. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):1045–1056.
12. Zhang L, Li Y, Wang J, et al. Prognostic value of IL3RA (CD123) expression in acute leukemia: a systematic analysis. *Ann Hematol*. 2025;104(1):15–27.