

РОЛЬ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК В ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Л.Н. МАНЖУОВА¹, Г.Т. ТАШЕНОВА², А.Б. ТУЛЕБАЕВА², Е.С. САРСЕКБАЕВ¹,
А.С. ЖАЙЛАУБАЕВА¹, Г.Е. ОМАРОВА¹, Д.М. ЕГИНБЕРГЕНОВА¹

¹АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Изучение иммунологических и молекулярно-генетических характеристик лейкозов у детей и влияния биологических особенностей опухолевой популяции острого В-линейного лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) на результативность терапии представляется особо актуальным для Республики Казахстан.

Цель исследования – оценить эффективность современной программной химиотерапии у детей в зависимости от биологической характеристики В-линейных лейкозов.

Методы: В ходе исследования были проанализированы данные 154 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с первичными В-ОЛЛ, находившихся на стационарном лечении в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (Алматы, Республика Казахстан) в 2016-2018 гг. При определении событий руководствовались критериями протоколов группы ALL-BFM.

Результаты: Большинство пациентов с В-ОЛЛ относились к возрастной группе 3-7 лет (43,5%), что отражает “младенческий пик” согласно протоколам BFM. Интоксикационный синдром, сопутствовавший периоду манифестации, присутствовал у 75,3% больных. Клинический полиморфизм дебютного периода определял самый разнообразный перечень диагнозов-«масок». Поражение органов и систем в виде печеночной недостаточности выявлено у 41 (26,6%) ребенка, дыхательной недостаточности – у 12 (7,8%) детей, сердечно-сосудистой недостаточности – у 5 больных (3,2%), ОПП – у 3 (1,9%), поражение ЦНС – у 5 (3,2%) больных. При иммунофенотипировании бластных клеток определялись следующие варианты: В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,9%), В3 – 18 (11,7%), В4 – 4 (2,6%). При цитогенетическом исследовании костного мозга в 12 (7,8%) случаях была выявлена гиперплоидия, транслокация $t(12;21)(p13;q22)$ определена у 6 (3,9%) пациентов и являлась благоприятным прогностическим фактором (зафиксирована ремиссия). Трисомия 21 хромосомы наблюдалась у 3 (1,9%) больных, у 1,3% детей при исследовании костного мозга выявлены сочетанные аномалии (изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17, транслокация $t(9;22)(q34;q11)$). Транслокации $t(1;19)(q23;p13.3)$ имелись в 5,8%, $del 9p$ – в 3,2% случаев.

Заключение: Ответ на терапию и долгосрочный прогноз во многом определяются такими биологическими факторами, как цитогенетические особенности опухоли, чувствительность к преднизолону, а также степень агрессивности, которая проявляется в виде выраженных симптомов лимфопролиферации и гиперлейкоцитоза. Проведенное исследование показало высокую эффективность современной программной ALL-BFM терапии у детей.

Ключевые слова: дети, острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), бластные клетки, иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование.

Введение: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное заболевание в педиатрической онкологии [1]. ОЛЛ представляет собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, характеризующихся аномальной пролиферацией незрелых лимфоидных клеток. Это наиболее часто диагностируемый детский рак с почти 80%-ным излечением. Несмотря на благоприятные показатели выживаемости в педиатрической популяции, у некоторых пациентов развивается резистентность к терапии, происходят рецидивы заболевания и клональная эволюция клеток, что определяет плохой прогноз заболевания.

Лейкемия вызывается аномальными изменениями в лимфоидной линии клеток крови, которые могут поражать костный мозг, кровь и экстрамедуллярные участки. Это может вызвать боль в костях и суставах, усталость и слабость, увеличение лимфатических узлов, бледный цвет кожи, лег-

кое кровотечение или кровоподтеки, лихорадку или инфекцию.

Применяемая в настоящее время система классификации гемобластозов основана на совокупном анализе клинических и биологических данных (цитология, иммунофенотип и цитогенетика клеток) [2, 3]. ОЛЛ можно классифицировать как типы В-ALL и Т-ALL, причем на первый приходится примерно 85% случаев. Установление онкологической линейности клеток, принадлежащей зрелым В-клеткам, говорит о наличии либо быстро разрастающейся лимфомы Беркитта, либо острой лейкемии из родоначальниц В-клеток [4].

В последние годы, благодаря прогрессу молекулярной биологии и разработке новых технологий, были достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологии острого лимфобластного лейкоза. У части пациентов было выявлено взаимодействие факторов риска окружа-

ющей среды и наследственной генетической восприимчивости. Хромосомные и генетические аномалии играют значительную роль в патологической дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток-предшественников. В области молекулярной генетики, фармакологии и их смежных направлений прогнозируют новые «горизонты» для диагностики и терапии острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) [5]. Интенсивное развитие секвенирования нового поколения в последнее десятилетие позволило расширить изучение геномных изменений. С внедрением новых технологий стало возможным обнаруживать молекулярные изменения, такие как точечные мутации, или характеризовать эпигенетические или протеомные профили. В результате исследований были идентифицированы новые подтипы этого заболевания, характеризующиеся совокупностью генетических изменений, включая изменения хромосом, мутации последовательности и изменения количества копий ДНК. Эти генетические аномалии используются в качестве диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров заболевания.

С помощью секвенирования нового поколения в процессе лейкогенеза доказана гетерогенность В-ОЛЛ, что подчеркивает разнообразие патогенеза злокачественного клона, предопределяет характер клинического течения опухоли, различия в восприимчивости или резистентности к химиотерапии и открывает перспективы для таргетного лечения [6].

Таким образом, в связи с выраженной гетерогенностью изучаемой патологии существенное значение в прогнозе опухолевого процесса отводится диагностике молекулярно-генетических изменений у пациентов [7]. Также анализ этих исследований важен для понимания теоретических основ развития лейкоза, для оптимизации результатов химиотерапии опухолевой патологии посредством установления линейной принадлежности, стадии зрелости клеток, точного определения варианта лейкоза и стратификации на группы программного риска [8, 9].

Материалы и методы: Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 154 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с первичными В-ОЛЛ, находившихся на стационарном лечении в АО «Научный центр педиатрии и детской

хирургии» (Алматы, Казахстан) в 2016-2018 гг. Выполнен анализ клинико-лабораторных данных и зависимости ответа на терапию от уровня лейкоцитоза, лимфопролиферативного синдрома, цитогенетических изменений, полноты ответа на циторедукционную фазу преднизолоном. Для оценки эффективности специфической терапии были рассчитаны показатели 5-летней бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) по методу Каплана-Майера. Результаты терапии оценивали по количеству пациентов, достигших полной ремиссии и находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по количеству индукционных смертей и смертей в ремиссии. Минимальный срок наблюдения для всей группы пациентов с ОЛЛ составил 23 месяца.

Результаты: При анализе возрастных и половых особенностей пациентов выявлено, что соотношение мальчиков и девочек в группе больных В-ОЛЛ составило 1,16:1 (53,8%, n=83; 46,1%, n=71). Наибольшее количество больных детей В-ОЛЛ приходилось на возраст 3-7 лет (43,5%, n=67) и до 3 лет (22,7%, n=35), что отражает так называемый младенческий пик, отмеченный и другими исследователями [10, 11]. Дети старшей возрастной группы 7-10 лет и 10-15 лет составили по 15,6%, соответственно. Изучение национальной принадлежности пациентов выявило значительное преобладание детей казахской национальности – 77,9%, на втором месте по частоте заболеваемости оказались представители славянских народов – 20,8% случаев.

В клинической картине В-ОЛЛ интоксикационный синдром, сопутствовавший периоду манифестации, присутствовал у 75,3% больных. Он характеризовался слабостью, вялостью, гиподинамией, астенизацией, повышением температуры тела от субфебрильных до фебрильных значений, потливостью, потерей массы тела. Манифестация болезни обусловлена размножением и накоплением бластных клеток, количество которых превышает условный пороговый рубеж (более 1000 млрд), что приводит к истощению компенсаторных возможностей организма и зависит от степени угнетения кроветворения и интенсивности вне костномозговых проявлений [10, 11]. Это подтверждается длительностью периода от момента появления первых симптомов до постановки диагноза (рисунок 1).

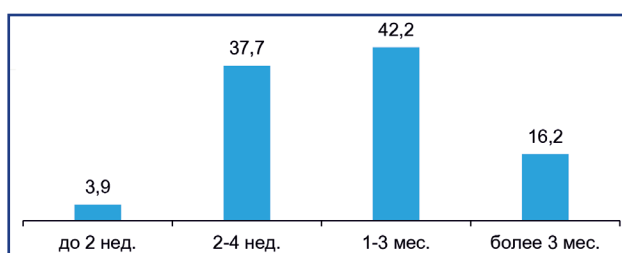


Рисунок 1 – Длительность заболевания до постановки диагноза у детей с В-ОЛЛ (%)

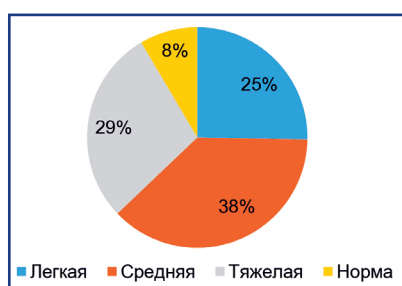


Рисунок 2 – Степень анемии у детей с В-ОЛЛ (%)

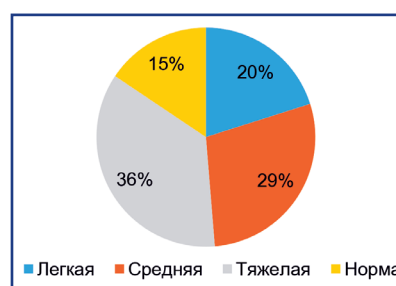


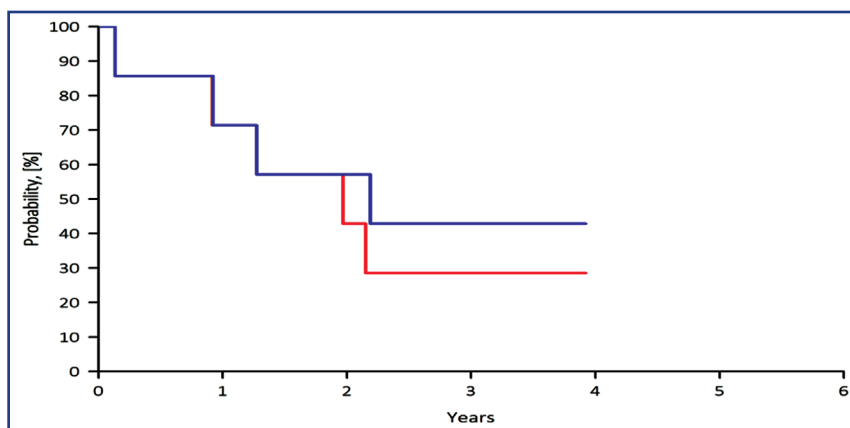
Рисунок 3 – Степень тромбоцитопении у детей с В-ОЛЛ (%)

Выраженность анемического синдрома представлена на рисунке 2. В 75% случаев отмечался геморрагический синдром различной степени тяжести, обусловленный тромбоцитопенией (рисунок 3).

Уровень лейкоцитов в крови был нормальным в 30 (5%) случаях, лейкоцитоз до $49,9 \times 10^9/\text{л}$ отмечался у 29,2% (n=45) пациентов, лейкоцитоз $50-99,9 \times 10^9/\text{л}$ – у 9% (n=14), лейкоцитоз свыше $100 \times 10^9/\text{л}$ – у 4,5% (n=7), лейкопения – у 26,6% (n=41) больных. Бластемия, независимо от общего количества лейкоцитов, отмечена у 87% больных.

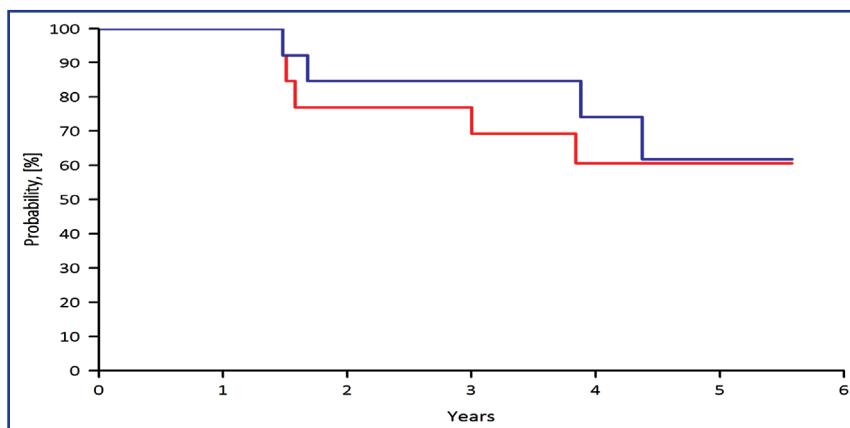
Анализ показателей БСВ и ОВ во всех пяти группах (рисунки 4-8) продемонстрировал вы-

сокие показатели выживаемости у детей в группах с лейкоцитозом до 50 тысяч клеток в мкл (ОВ – $85,6 \pm 5,5$, БСВ – $83,3 \pm 5,8$), а также с нормальным (ОВ – $74,5 \pm 6,3$, БСВ – $74,5 \pm 6,3$) и пониженным уровнем лейкоцитов (ОВ – $85,4 \pm 5,5$, БСВ – $82,1 \pm 6,2$), и значительно более низкий уровень выживаемости, особенно БСВ, у детей с инициальным гиперлейкоцитозом (ОВ – $42,9 \pm 18,7$, БСВ – $28,6 \pm 17,1$). В то же время, данная разница показателей оказалась статистически недостоверной, что, вероятнее всего, объяснимо статистически нерепрезентативной выборкой групп пациентов.



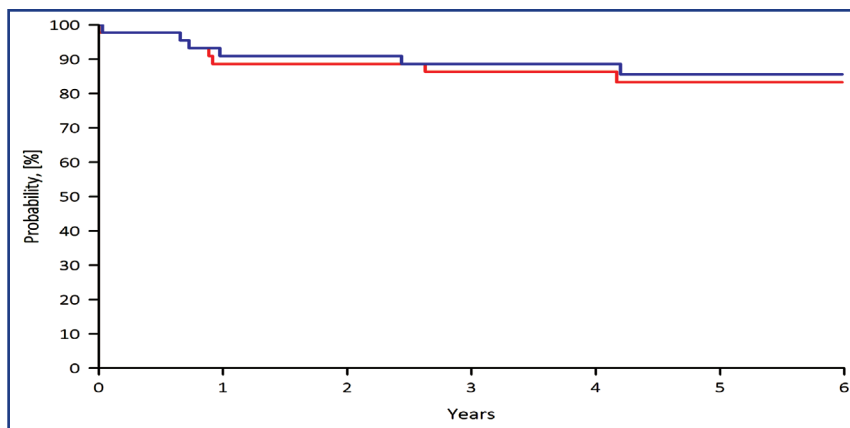
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 4 – БСВ и ОВ детей с гиперлейкоцитозом (свыше 100 тыс./л) (n=7, ОВ – $42,9 \pm 18,7\%$, БСВ – $28,6 \pm 17,1\%$)



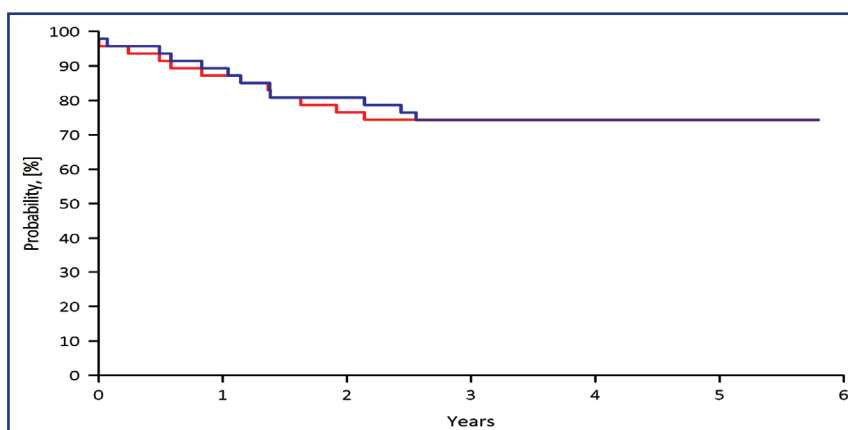
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 5 – БСВ и ОВ детей с гиперлейкоцитозом (50-99,9 тыс./л) (n=13, ОВ – $61,7 \pm 15,7\%$, БСВ – $60,6 \pm 13,8\%$)



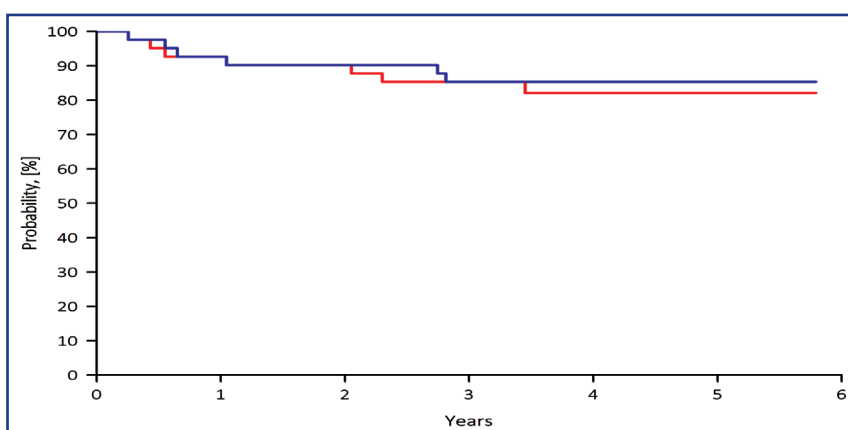
Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 6 – БСВ и ОВ детей с лейкоцитозом (до 49,9 тыс./л) (n=45, ОВ – $85,6 \pm 5,5\%$, БСВ – $83,3 \pm 5,8\%$)



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 7 – БСВ и ОВ детей с нормальным уровнем лейкоцитов (n=47, ОВ – 74,5±6,3%, БСВ – 74,5±6,3%)

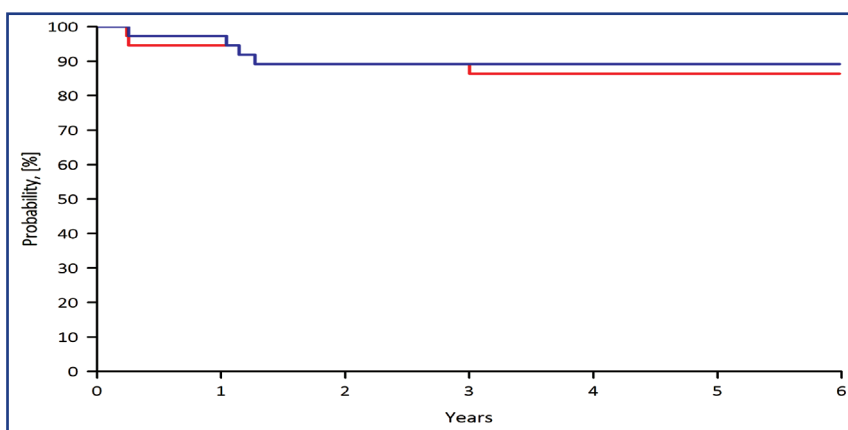


Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 8 – БСВ и ОВ детей с лейкопенией (n=41, ОВ – 85,4±5,5%, БСВ – 82,1±6,2%)

Лимфопролиферативный синдром (ЛПС), как один из типичных симптомов болезни у детей, определялся в 75,3% случаев. Сопоставление показателей выживаемости

показало сравнительно худший прогноз выживаемости у детей с различными проявлениями гиперпластического синдрома (рисунки 9, 10).



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 9 – БСВ и ОВ детей без ЛПС (n=37, ОВ – 89,2±5,1%, БСВ – 86,4±5,6%)

Среди клинических симптомов дебютного периода отмечались разнообразные диагнозы-маски: ОРВИ, пневмония, тонзиллит, отит, инфекционный мононуклеоз, артрит, паротит, лимфаденит, стоматит, гепатит, холецистит, что, в свою очередь, затрудняло диагностику.

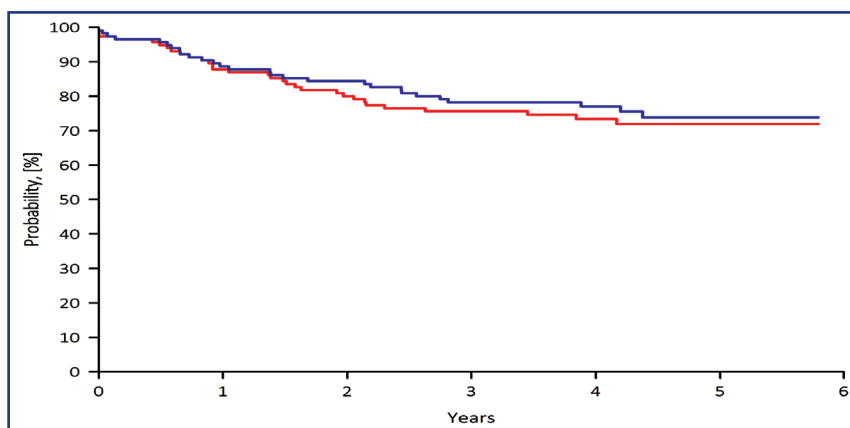
Цитоморфологическое исследование выявило следующие варианты В-ОЛЛ: L1 – 41 (26,7%), L1-L2 – 2 (1,3%), L2 – 107 (69,5%), L3 – 4 (2,6%) случая.

В нашем исследовании во всех случаях В-линейного лейкоза бластные клетки экспрессировали CD19 и/или CD79a и/или цитоплазматический CD22 и маркер стволовых клеток CD34, а также кластеры дифференцировки CD33, CD41. В совокупности при В-ОЛЛ распределение иммунологических вариантов с использованием набора линейно-ассоциированных маркеров, позволяющих более точ-

но охарактеризовать стадию дифференцировки, определило варианты В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,8%), В3 – 18 (11,7%), В4 – 3 (1,9%) больных; лейкомизация В-клеточной лимфомы отмечена у одного (0,6%) пациента.

На современном этапе для диагностики опухолевых заболеваний крови широко используются цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. Важным является определение количественных хромосомных аномалий в опухолевых клетках – цитометрического ДНК-индекса. Как правило, первич-

ными генетическими изменениями на начальных стадиях опухолевого процесса являются хромосомные транслокации, определяющие субварианты ОЛЛ, а точечные мутации и делеции, приобретаемые в результате клональной эволюции, чаще вторичны. По результатам цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга хромосомные нарушения были выявлены у 58 (37,6%) пациентов. Данные цитогенетических исследований и наиболее распространенные хромосомные аномалии, выявленные у больных, представлены в таблице 1.



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 10 – ОБ и БСВ детей с ЛПС (n=116, ОБ – 73,9±4,4%, БСВ – 72,0±4,3%)

Таблица 1 – Хромосомные аномалии у больных с В-ОЛЛ

Аномалии	Количество больных (абс. /%)	Сочетанные аномалии
Транслокация t(12; 21)(p13; q22)	6/3,9%	+ETV/RUNX1 – 4, +RTV/RUNX1 – 1
Гиперплоидный кариотип	12/7,8%	
C-MYC	2/1,3%	+t(8;14)(q24;q32) – 1
MLL	5/3,2%	
Транслокация t(1;19)(q23;p13)	9/5,8%	
Транслокация t(9;22)(q34;q11)	2/1,3%	(+t(7;12)(q36;p13), моносомия 12 хромосомы – 1).
Трисомия 21 хромосомы	3/1,9%	(+ дополнительная изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17 - 1).
Делеция 9 хромосомы	5/3,2%	(+ t(4;11)(q21;q23) t(5;12) (q33; p13) – 1, + моносомия 20 хромосомы – 1, + моносомия 7 хромосомы – 1, + t(9;22) (q34;q11) – 1)
Единичные случаи аномалий		+ сочетанные аномалии
Транслокация t(14;15)(q32;q11)		
Транслокация t(9;17)(p13;p12)		
Транслокация t(1;19)(q23;p13)	изохромосома 9	
Транслокация t(2;11)(p21;q23)МДС	трисомия 8	
Трисомия 7 хромосомы	изохромосома 7	
Кариотип 45,xx	моносомия по 20 хромосоме	
Транслокация t(4;11)(q21;q23)	дополнительная X хромосома,	48 XY, + der (4)
Кариотип 45, XY	Транслокация t(12;13) (p13;q12)	
Кариотип 46, XY	Транслокация t(12;20) (q13;p11.2)	add (22q) ETV6/RUNX 1
В 60% клеток Транслокация (1;18)(q10;q10)	В 10% клеток выявлена транслокация t(1;18;22)	
Транслокация t(3;6)(p21;q15).		
Транслокация t(8;11)(p11;p15)		
Транслокация t(8;14), t(8;22),	Дупликация q-плеча 1-ой хромосомы	
Rob (14;14) (q10;q10)		

Из группы количественных аномалий была выявлена гиперпloidия (дополнительные хромосомы 4,10,17) в 12 (7,8%) случаях. У всех этих пациентов отмечен ранний ответ на терапию, сохранная ремиссия по настоящее время, рецидивов не зафиксировано.

Транслокации – это обмен генетическим материалом между хромосомами [4, 10]. Наиболее распространенными образцами таких транслокаций являются $t(12;21)(p13;q22)$ с гибридным геном TEL-AML и транслокация $t(9;22)$ с химерным геном BCR-ABL. При В-ОЛЛ встречаются хромосомные перестройки $t(8;14)(q24.1;q32)$, которые переносят MYC-онкоген под контроль регуляторных элементов в локусе IGH [10].

Выявленные транслокации из группы качественных аномалий распределялись среди пациентов неоднородно (таблица 1). Так, в нашем исследовании у 6 (3,9%) пациентов была определена транслокация $t(12;21)$, которая является благоприятным прогностическим фактором. У всех шести пациентов в процессе лечения была зафиксирована ремиссия.

У 3 (1,9%) больных сотягощенным генетическим фоном (синдром Дауна) была выявлена трисомия 21 хромосомы с сочетанными аномалиями – дополнительная изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17.

Филадельфийская хромосома $t(9;22)(q34;q11)$ выявлена у 2 (1,3%) пациентов.

На долю транслокации $t(1;19)(q23;p13.3)$ в нашем исследовании пришлось 9 (5,8%) случаев. При ОЛЛ у детей этот цитогенетический маркер служит независимым фактором высокого риска рецидивов с поражением ЦНС. У пациентов данной группы была достигнута ремиссия, сохранившаяся по настоящее время. Один пациент умер в процессе консолидирующей терапии в результате возникших инфекционных осложнений.

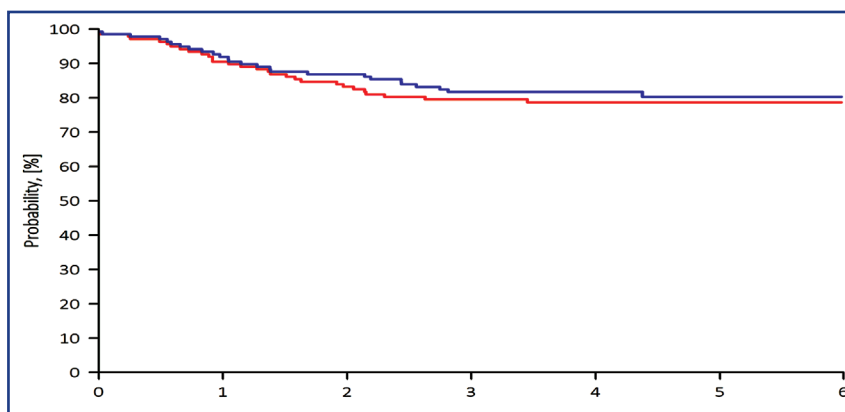
Дефект в виде $del 9$ хромосомы отмечен в 5 (3,2%) случаях. Один пациент умер от рецидива заболевания, один на момент исследования был на продолжении курса полихимиотерапии. В группу единичных случайных перестроек, также представленных в таблице 1, были определены изменения, не имеющие диагностической ценности или значимость которых для тактики лечения и прогноза следует изучить в дальнейшем.

Итогом внедрения протоколов химиотерапии ОЛЛ в последние десятилетия у детей стала принципиальная демонстрация излечимости большого числа пациентов. Традиционная химиотерапия состоит из четырех важных фаз: индукции ремиссии, консолидации, реиндукции (отсро-

ченной интенсификации) и продолжения (поддержания). Стероиды, винкристин, L-аспарагиназа, цитарабин, метотрексат и 6-меркаптопурин назначаются на основе стратифицированной классификации риска. Мультилекарственная педиатрическая химиотерапия ОЛЛ проводится в различных комбинациях и в разной последовательности в зависимости от протокола лечения. Сопоставление исходных клинико-лабораторных данных в соотношении с отдаленными результатами терапии позволило исследователям сформулировать представление о биологической гетерогенности заболевания и возможности выделения исходных характеристик, так называемых групп риска пациентов, характеризующихся различной вероятностью ремиссии заболевания при проведении идентичной терапии. Следствием чего явилась концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность и токсичность терапии должны соответствовать группе риска. Иначе говоря, пациенты с прогностически благоприятными исходными показателями должны получать наименее токсичную терапию и не подвергаться риску развития тяжелых осложнений из-за высоких доз или комбинации химиопрепаратов, в то время как больные с изначально неблагоприятными формами заболевания должны получать высокодозированную терапию, что увеличивает шансы на выздоровление [2, 6].

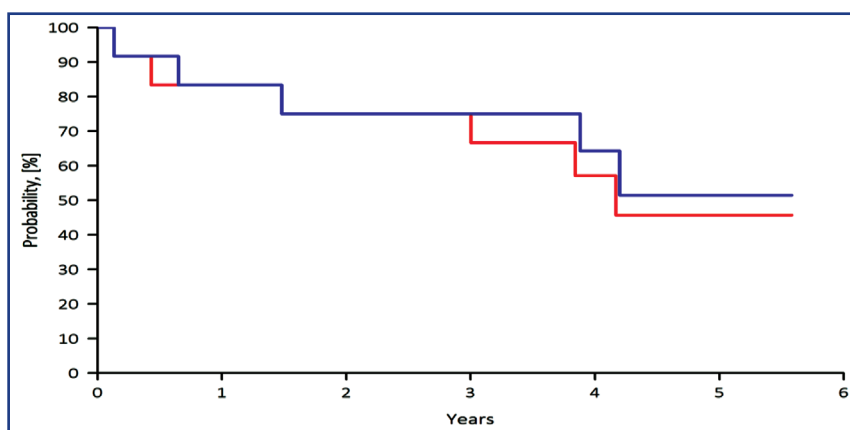
Разделение пациентов на группы риска на протоколах терапии происходит по таким исходным параметрам, как инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип бластных клеток и ранний ответ на терапию. Данное разделение на группы также применяется для оценки таких сложных параметров, как специфический генотип лейкоэмических клеток и кинетика исчезновения остаточной опухолевой популяции. Следовательно, современная диагностика обязательно должна включать цито- и молекулярно-генетические исследования [14].

В нашем исследовании на протоколах группы BFM [15] определялись следующие группы риска: стандартный риск – у 140 (90,9%) детей, высокий риск – у 14 (9%) пациентов. Ранний ответ на терапию оценивался на 8-е сутки монотерапии преднизолоном на основании редукции бластоза в периферической крови. Абсолютное количество бластных клеток менее 1000 выявлено у 136 (88,3%) и более 1000 – у 12 (7,8%) пациентов, неизвестно – у 6 (3,9%) детей. Пациенты с количеством бластов менее 1000 на 1 мкл составили группу хорошего ответа (prednisone good response, PGR) (рисунок 11), при бластозе более 1000 на 1 мкл – группу плохого ответа (prednisone poor response, PPR) (рисунок 12).



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 11 – БСВ и ОБ пациентов с хорошим ответом на преднизолон (n=136, ОБ – 80,3±3,5%, БСВ – 78,7±3,5%)



Легенда: Probability, [%] – вероятность, %; Years – годы

Рисунок 12 – БСВ и ОВ пациентов с плохим ответом на преднизолон (n=12, ОВ – 51,4±16,3%, БСВ – 45,7±15,5%)

В применяемых протоколах ранний ответ оценивается по количеству бластов в костном мозге на 15-й и 33-й день индукции. На 15-ый день протокола в миелограмме «пустой» костный мозг отмечен у 46 (29,9%) больных, ремиссия – у 69 (44,8%), ремиссия не достигнута – у 32 (20,8%), неизвестно – у 7 (4,5%) пациентов. На 33-ий день протокола ремиссия была достигнута у 140 (90,9%) больных, не достигнута – у 11 (7,1%) детей, результат неизвестен – у 3 (1,9%) пациентов. Вне зависимости от критериев оценки хороший ранний ответ (PGR или M1 статус на 15-й день) позволяет выделить группу с 5-летней БСВ более 80% (рисунок 13), в то время как плохой ранний ответ (PPR или M3 статус на 15-й день) определяет группу с 5-летней БСВ около 40%.

Статус ремиссии через 4-6 недель терапии также является важнейшим фактором прогноза. Вероятность долгосрочной БСВ у пациентов, не достигших ремиссии на этом сроке, не превышает 30% [6].

При анализе результатов терапии по программе BFM среди 154 больных смерть в индукции наблюдалась у 2 (1,3%), смерть в ремиссии от осложнений – у 15 (9,7%) больных. Рецидивы были основной причиной неудач терапии у 4 (2,6%) пациентов. Продолжается ремиссия у 133 (86,4%) пациентов.

Обсуждение: В нашем исследовании, как и по данным других исследователей [10, 11], возрастной пик заболеваемости В-ОЛЛ приходился на возраст 3-7 лет.

Дебютный период у большинства детей имеет острое начало и характеризуется неоднородностью клинических симптомов [10]. Зачастую бывает затруднительно поставить диагноз на начальных этапах заболевания в связи с манифестацией недуга путем бластной инфильтрации внутренних органов и систем без характерных изменений в анализах крови [12].

Клиническая симптоматика В-ОЛЛ у большинства детей манифестирует бурно, опережает данные гемограммы, и это является одной из важнейших причин поздней диагностики злокачественного заболевания. Во многих источниках подчеркивается, что не существует какого-либо одного клинического признака, свойственного как для острого лейкоза в целом, так и для его подвариантов [11, 12]. Следова-

тельно, полиморфизм клинической картины болезни требует от врачей всех специальностей онкологической настороженности с изучением анамнеза и клинических данных, применения соответствующего комплекса лабораторных исследований и обязательного направления к детскому гематологу.

При иммунофенотипировании лимфобластов выявлена прогностическая значимость экспрессии отдельных маркеров при различных вариантах ОЛЛ. Так, экспрессия CD34 на лейкоэмических клетках при В-варианте имела благоприятное, а при Т-варианте – неблагоприятное прогностическое значение, что соответствует опубликованным данным [8].

Проведенные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования костного мозга необходимы для классификации детских гематологических злокачественных новообразований. Все дети с лейкемией должны пройти цитогенетическое исследование до начала протокольного лечения. В 80-90% случаев данное исследование выявляет клональные хромосомные аномалии. К основным диагностируемым типам молекулярно-генетических изменений при ОЛЛ относятся количественные и структурные аномалии (транслокации, инверсии, делеции, дупликации и точечные мутации) [2, 10]. Наиболее оправданной оказалась целенаправленная идентификация количественных аномалий, представленных гиперплоидией (7,8% случаев). Среди структурных хромосомных аномалий больше всего случаев пришлось на транслокацию t(12; 21)(p13; q22), относящуюся к благоприятным прогностическим факторам. Выявление филадельфийской хромосомы и трисомии 21 хромосомы, как и транслокация t(1;19)(q23;p13.3), при диагностике ОЛЛ делает прогноз течения заболевания крайне неблагоприятным. Результаты нашего исследования не противоречат общим тенденциям [13,14].

Современные педиатрические программы полихимиотерапии позволили достигнуть успеха в лечении детских В-ОЛЛ [15]. В данном исследовании ремиссия была констатирована у 93,2% пациентов с В-ОЛЛ.

Выявление новых биомаркеров и, следовательно, лучшее понимание молекулярной основы ОЛЛ может повысить эффективность мониторинга тече-

ния данного заболевания. Углубленное выявление генетических aberrаций при этом новообразовании имеет решающее значение для оценки прогноза заболевания и внедрения молекулярно-таргетной терапии для повышения ответа на лечение и лучшей выживаемости. Более точный расчет прогноза позволит проводить более эффективное лечение всех видов с меньшим количеством побочных эффектов. Глубокое понимание всего спектра генетических дефектов открывает перспективы для потенциального таргетирования терапии и точной медицины в детском возрасте.

Заключение: Данное исследование подтвердило высокую эффективность современной программной терапии ОЛЛ у детей. Анализ результатов программной терапии В-ОЛЛ у 154 пациентов показал достижение ремиссии у 93,2% пациентов и пятилетнюю бессобытийную выживаемость – у 86,4% больных.

При этом ответ на терапию и долгосрочный прогноз во многом определяются такими биологическими факторами, как цитогенетические особенности опухоли, а также степень агрессивности, проявляемая в виде симптомов лимфолипролиферации и гиперлейкоцитоза.

Продолжаются исследования по разработке новых моноклональных антител, клеточной иммунотерапии, но на данный момент они эффективны только у некоторых пациентов. Существует необходимость в новых исследованиях с использованием таргетной терапии при лечении заболевания первой линии.

Список использованных источников:

1. Румянцев А.Г. Приоритеты фундаментальной педиатрии в контроле младенческой и детской смертности // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 8-13 [Rumyantsev A.G. *Priortety fundamental'noj pediatrii v kontrole mladencheskoj i detskoj smertnosti* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 8-13 (in Russ.)]. <https://pediatryajournal.ru/archive?show=369§ion=5478>
2. Турабов И.А., Кудрявцев А.В., Рыков М.Ю., Карпунцов А.А., Уланова А.С. Онкологическая заболеваемость детей Архангельской области и Ненецкого автономного округа: экологическое исследование // Онкопедиатрия. – 2019. – Вып. 6(2). – С. 70-77 [Turabov I.A., Kudryavcev A.V., Rykov M.Yu., Karpunov A.A., Ulanova A.S. *Onkologicheskaya zaboлеваemost' detej Arxangel'skoj oblasti i Neneckogo avtonomnogo okruga: e'kologicheskoe issledovanie* // *Onkopediatriya*. – 2019. – Вып. 6(2). – С. 70-77 (in Russ.)]. <https://znanium.com/read?id=348300>
3. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с. – ISBN 978-5-9704-4199-2 [Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. O.A. Rukavitsyna. – М.: GE'OTAR-Media, 2017. – 784 s. – ISBN 978-5-9704-4199-2 (in Russ.)]
4. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – №95 (4). – С. 11-22 [Rumyantsev A.G. *E'voluciya lecheniya ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2016. – №95 (4). – С. 11-22 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey>
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-251-3 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zaboлеваemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – Moskva: MNI OI im. P. A. Gercena. – Filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. – 250 s. – ISBN 978-5-85502-251-3 (in Russ.)]. https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf

3 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zaboлеваemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – Moskva: MNI OI im. P. A. Gercena. – Filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. – 250 s. – ISBN 978-5-85502-251-3 (in Russ.)]. https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf

6. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Онкогематология. – 2006. – №1-2. – С. 50-63 [Maschan M.A., Myakova N.V. *Ostryj limfoblastnyj lejkoz u detej* // *Onkogematologiya*. – 2006. – №1-2. – С. 50-63 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15185938>

7. Cheng S., Pole J.D., Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study // *Leuk. Lymphoma*. – 2014. – Vol. 55(7). – P. 1518-1522. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.850685>

8. Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2010. – № 3 (42). – С. 22-25 [Krivcova L.A., Osmul'skaya N.S., Kockaya N.N. *Ostryj limfoblastnyj lejkoz u detej Omskoj oblasti: klinika i ishod v zavisimosti ot ego immunologicheskogo fenotipa* // *Mat' i ditya v Kuzbasse*. – 2010. – № 3 (42). – С. 22-25 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-limfoblastnyj-lejkoz-u-detey-omskoj-oblasti-klinika-i-ishod-v-zavisimosti-ot-ego-immunologicheskogo-fenotipa>

9. Уланова А.С., Кудрявцев А.В., Турабова А.Л., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Иммунофенотипические и цитогенетические особенности острого лейкоза у детей Архангельской области: ретроспективное исследование // *Сиб. Онкол. Ж.* – 2021. – №20(2). – С. 13-21 [Ulanova A.S., Kudryavcev A.V., Turabova A.L., Grigor'eva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. *Immunofenotipicheskie i citogeneticheskie osobennosti ostrogo lejkoza u detej Arxangel'skoj oblasti: retrospektivnoe issledovanie* // *Sib. Onkol. Zh.* – 2021. – №20(2). – С. 13-21 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-13-21>

10. Румянцев А.Г., Бородина И.Д., Жуковская Е.В., Чечельницкая С.М., Карелин А.Ф., Баербах А.В., Никулин В.А., Касаткин В.Н. Особенности физического статуса детей 4-18 лет, лечившихся от гемобластозов и опухолей ЦНС // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 227-234 [Rumyantsev A.G., Borodina I.D., Zhukovskaya E.V., Chechel'nitskaya S.M., Karelin A.F., Baerbach A.V., Nikulin V.A., Kasatkin V.N. *Osobennosti fizicheskogo statusa detej 4-18 let, lechivshixsya ot gemoblastozov i opuxolej CNS* // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. – 2019. – Т. 98 (2). – С. 227-234 (in Russ.)]. <https://pediatryajournal.ru/archive?show=369§ion=5526&returnurl>

11. Юдицкий А.Д., Ожегов А.М. Полиморфизм клинико-гематологических проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей // *Практ. мед. (Педиатрия)* – 2015. – №7(92). – С. 22-25 [Yudickij A.D., Ozhegov A.M. *Polimorfizm kliniko-gematologicheskix proyavlenij ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej* // *Prakt. med. (Pediatriya)* – 2015. – №7(92). – С. 22-25 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-kliniko-gematologicheskix-proyavleniy-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey>

12. Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Мамонов В.Е., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай) // *Онкогематология*. – 2017. – №12(3). – С. 41-49 [Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Sokolov A.N., Troickaya V.V., Kuz'mina L.A., Mamonov V.E., Galstyan G.M., Savchenko V.G. *Toksichnost' i effektivnost' tirozinkinaznyx inhibitorov v sochetanii s ximioterapij pri rezistentnom techenii ostrogo Ph-pozitivnogo limfoblastnogo lejkoza (obzor literatury i klinicheskij sluchaj)* // *Onkogematologiya*. – 2017. – №12(3). – С. 41-49 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-41-49>

13. Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Троицкая

B.V., Соколов А.Н., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Исследование активирующих мутаций генов сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах взрослых // *Терап. Архив.* – 2020. – №92 (7). – С. 31-42 [Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Gavrulina O.A., Isinova G.A., Troickaya V.V., Sokolov A.N., Gal'ceva I.V., Kapranov N.M., Davydova Yu.O., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Savchenko V.G. Issledovanie aktiviruyushhix mutacij genov signal'nykh kaskadov RAS/RAF/MEK/ERK i JAK/STAT pri V-kletochnykh ostryx limfoblastnykh lejkozax vzroslykh // *Terap. Arxiv.* – 2020. – №92 (7). – С. 31-42 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-aktiviruyuschih-mutatsiy-genov-signalnyh-kaskadov-ras-raf-mek-erk-i-jak-stat-pri-v-kletochnyh-ostryh-limfoblastnyh>

14. Махонова Л.А., Мякова С.А., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Морозова О.В., Божьева М.Г., Слугин А.И., Валиев Т.Т., Гаврилова И.Е., Курдюков Б.В., Серебрякова И.Н., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л. Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей // *Педиатрия.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 [Махонова Л.А., Мякова С.А., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Морозова О.В., Божьева М.Г., Слугин А.И., Валиев Т.Т., Гаврилова И.Е., Курдюков Б.В., Серебрякова И.Н., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л. Современные подходы к диагностике и терапии лимфоидных опухолей у детей // *Педиатрия.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protokol-all-ic-bfm-2002-rezultaty-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey-v-ramkah-mnogotsentrovogo-klinicheskogo>

Kurdyukov B.V., Serebryakova I.N., Belyaeva E.S., Mentkevich G.L. Sovremennye podhody k diagnostike i terapii limfoidnykh opukholej u detej // *Pediatrics.* – 2019. – Т. 87(4). – С. 15-19 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-terapii-limfoidnyh-opukholej-u-detey>

15. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования // *Клин. онкогематол.* – 2022. – №15(2). – С. 119-129 [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burluckaya T.I., Popova N.A., Osmul'skaya N.S., Aleskerova G.A., Sabancev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protokol ALL-IC BFM 2002: rezul'taty lecheniya ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej v ramkah mnogocentrovogo klinicheskogo issledovaniya // *Klin. onkogematol.* – 2022. – №15(2). – С. 119-129 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protokol-all-ic-bfm-2002-rezultaty-lecheniya-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza-u-detey-v-ramkah-mnogotsentrovogo-klinicheskogo>

АНДАТПА

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДАҒЫ В-ЖАСУШАЛЫҚ ЛЕЙКОЗДАРДЫҢ БАҒДАРЛАМАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ-ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИТОГЕНЕТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРДЫҢ РӨЛІ

Л.Н.Манжуова¹, Г.Т.Ташенова², А.Б.Түлбаева², Е.С.Сарсекабаев¹, А.С.Жайлаубаева¹, Г.Е.Омарова¹, **Д.М.Егінбергенова¹**

¹«Педиатрия және педиатрия ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Балалардағы лейкоздардың иммунологиялық және молекулалық-генетикалық сипаттамаларын және жедел в-сызықты лимфобласттық лейкоздың (в-ОЛЛ) ісік популяциясының биологиялық ерекшеліктерінің терапияның нәтижелілігіне әсерін зерттеу Қазақстан Республикасы үшін аса өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – В-жасушалық жедел лейкоздардың биологиялық сипаттамасына байланысты балалардағы заманауи бағдарламалық химиотерапияның тиімділігін бағалау.

Әдістері: Зерттеу барысында 2016-2018 жылдары "Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы" АҚ (Алматы, Қазақстан Республикасы) стационарлық емдеуде болған 6 айдан 15 жасқа дейінгі бастапқы В-ОЛЛ бар 154 баланың деректері талданды.

Нәтижелері: Ең көп зардап шеккен жас топтары 3-7 жаста (43,5%) болды, бұл нәресте шыңы деп аталады. Барлық типтегі клиникалық көріністе манифестация кезеңімен бірге жүретін интоксикация синдромы пациенттердің 75,3% - ында болды. Дебюттік кезеңнің клиникалық полиморфизмі "маскалар" диагноздарының әртүрлі тізімін анықтады. Бауыр жеткіліксіздігі түріндегі органдар мен жүйелердің зақымдануы 41 (26,6%) балада, тыныс алу жеткіліксіздігінің дамуымен 12 (7,8%), 5 науқаста жүрек-қан тамыр жеткіліксіздігімен (3,2%), 3 науқаста ОПП (1,9%), 5 (3,2%) науқаста ОЖЖ зақымдануы анықталды.

Барлық иммунологиялық нұсқалардың таралуы анықталды мынадай түрде: В1 – 9 (5,8%), В2 – 123 (79,8%), В3-18 (11,7%), В4-3 (1,9%). Сүйек кемігін цитогенетикалық зерттеу кезінде 12(7,8%) жағдайда гиперплоидия анықталды, 6(3,9%) пациенттерде t(12;21)(p13;q22) транслокациясы анықталды және қолайлы болжамды фактор болды (ремиссия тіркелген). Трисомия 21 хромосома 3 (1,9%) науқастарда байқалды, балалардың 1,3% - Кост сүйек кемігін зерттеу кезінде біріктірілген ауытқулар анықталды (изохромосома 7, трисомия 4, 6, 15, 17, транслокация t(9; 22)(q34;q11), t(1;19)(q23;p13.3) транслокациялары 5,8%, del 9p – 3,2% жағдайда болды.

Қорытынды: Терапияға жауап және ұзақ мерзімді болжам көбінесе ісіктің цитогенетикалық ерекшеліктері, преднизолонға сезімталдық, сондай-ақ лимфолиферация мен гиперлейкоцитоздың айқын белгілері ретінде көрінетін агрессивтілік дәрежесі сияқты биологиялық факторлармен анықталады. Зерттеу балалардағы заманауи ALL-BFM бағдарламалық терапиясының жоғары тиімділігін көрсетті.

Түйінді сөздер: балалар, жедел в-жасушалық лимфобласттық лейкоз, бласт жасушалары, иммунофенотиптеу, цитогенетикалық зерттеу.

ABSTRACT

THE ROLE OF CLINICAL-HEMATOLOGICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS IN THE PROGRAM THERAPY OF B-CELL LEUKEMIA IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

L.N. Manzhuova¹, G.T. Tashenova², A.B. Tulebayeva², E.S. Sarsekbaev¹, A.S. Zhailaubayeva¹, G.E. Omarova¹, **D.M. Yeginbergenova¹**

¹Scientific Center for Pediatrics and Pediatrics» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The study of immunological and molecular genetic characteristics of leukemia in children and the influence of biological features of the tumor population of acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) on the effectiveness of therapy is particularly relevant for the Republic of Kazakhstan.

The study aimed to evaluate the effectiveness of modern program chemotherapy in children depending on the biological characteristics of B-cell leukemias.

Methods: The study analyzed the data of 154 children aged six months to 15 years with primary B-ALL on inpatient treatment at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery JSC (Almaty, the Republic of Kazakhstan) in 2016-2018. When determining events, we were guided by the criteria of the protocols of the ALL-BFM group.

Results: The age groups most exposed to B-ALL were 3-7 years old (43.5%), reflecting the so-called infant peak. In the clinical picture of this type of ALL, intoxication syndrome accompanying the period of manifestation was present in 75.3% of patients. The clinical polymorphism of the debut period determined the most diverse list of diagnoses of "masks." Damage to organs and systems, in the form of liver failure, was detected in 41 (26.6%) children, with the development of respiratory failure in 12 (7.8%), cardiovascular failure in 5 patients (3.2%), acute kidney injury in 3 (1.9%), CNS damage in 5 (3.2%) patients. With B-ALL, the distribution of immunological variants was determined as follows: B1 – 9 (5.8%), B2 – 123 (79.8%), B3 – 18 (11.7%), B4 – 4 (2.6%) and leukemia of B-cell lymphoma was noted in one (0.6%) patient. From the group of quantitative anomalies, hyperploidy was detected in 12 (7.8%) cases. Among qualitative anomalies, t(12;21) (p13;q22) was determined in 6 (3.9%) patients and was a favorable prognostic factor (remission was recorded). Trisomy of chromosome 21 with Down syndrome in 3 (1.9%) patients with combined anomalies (isochromosome 7, trisomy 4, 6, 15, 17, translocation t(9; 22)(q34;q11) was detected in 1.3%. Translocations t(1;19)(q23;p13.3) in 5.8% and del 9-chromosome defect in 3.2% of cases.

Conclusion: The response to therapy and long-term prognosis are largely determined by biological factors such as cytogenetic features of the tumor, sensitivity to prednisone, as well as the degree of aggressiveness, which manifests itself in the form of pronounced symptoms of lymphoproliferation and hyperleukocytosis. The research has shown the high efficiency of modern ALL-BFM program therapy in children.

Keywords: children, acute B-cell lymphoblastic leukemia, blast cells, immunophenotyping, cytogenetic study.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Национальная программа внедрения персонализированной и профилактической медицины в Республике Казахстан (2021-2023 годы)» (номер гранта OR12165486).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Манжуова Л.Н., Ташенова Г.Т., Тулебаева А.; научный дизайн – Манжуова Л.Н., Егинбергенова Д.М.; исполнение заявленного научного исследования – Егинбергенова Д.М., Сарсекбаев Е.С. Жайлаубаева А.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Егинбергенова Д.М., Сарсекбаев Е.С., Омарова Г.Е.; создание научной статьи – Манжуова Л.Н., Ташенова Г.Т., Тулебаева А., Егинбергенова Д.М.

Сведения об авторах:

Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., врач-онкогематолог высшей категории, заместитель председателя правления по научно-клинической и инновационной деятельности, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8775-3985;

Ташенова Гульнар Талиповна – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней имени проф. Н.А. Барлыбаевой, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017224051, e-mail: talirovna_68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1773-8127;

Тулебаева Айгуль Баязитовна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней имени проф. Н.А. Барлыбаевой, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77773687216, e-mail: tulebayeva.a@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-3311-5926;

Сарсекбаев Ергали Семгалиевич (корреспондирующий автор) – врач-онкогематолог, трансплантолог, зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77022010148, e-mail: ergali1985@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8260-4219;

Жайлаубаева Алия Серикхановна – врач-онколог/гематолог (детский) отделения онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77028488625, e-mail: ali5435@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-5628-8846;

Омарова Гульнара Ербосыновна – врач-онколог/гематолог (детский), зав. отделением онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7078513202, e-mail: o_gunya@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8511-3001;

Егинбергенова Динара Муратқызы – врач-онколог/гематолог (детский) отделения онкологии-гематологии №4, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан.

Адрес для корреспонденции: Сарсекбаев Е.С., АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», проспект Аль-Фараби 146, Алматы 050040, Республика Казахстан.