

МЕТАМОРФОЗЫ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

**Н.Ю. Отто¹, Г.Р. Сагитова¹, М.Я. Ледяев³, М.Н. Арешева², И.В. Вязовая¹,
Н.Т. Дадаева¹, М.М. Магомедзаидова¹, Д.А. Маремшаова¹**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
²ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань;
³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В статье представлен материал анализа медицинских документов, позволяющий установить, что проявления лейкоза в Астраханском регионе за последние три десятилетия изменились. Установлены различия и схожесть в клинике заболевания в сравнении с другими регионами. Так, у каждого третьего пациента отмечена рекуррентная инфекция герпгруппы, более 25 % имеют малые аномалии развития сердца (МАРС) ($t = 3,3$), у всех детей в дебюте анемия (100 %), бласты в периферической крови лишь у 28 %. В2 (common) чаще встречается у детей в Астраханской области (АО) (62,5 %), причем В2/В3 в 20,8 % и чаще у в группе от 2–6 лет ($t = 2,6$; $p < 0,05$), преобладание маркера CD33+.

Ключевые слова: лейкоз, дети, структура, особенности проявления, фон.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-116-120

METAMORPHOSIS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

**N.Yu. Otto¹, G.R. Sagitova¹, M.Ya. Ledyayev³, M.N. Aresheva², I.V. Vyazovaya¹,
N.T. Dadaeva¹, M.M. Magomedzaidova¹, D.A. Maremshaova¹**

¹FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;
²SBHI AR «Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva» Astrakhan;
³FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

The article presents the material of analysis of medical documents, which allows to establish that the manifestations of leukemia in the Astrakhan region over the past three decades have changed. Differences and similarity in the clinic of the disease in comparison with other regions are established. So, every third patient has recurrent infection of geopgraphy, more than 25 % have minor anomalies of heart development (MAHD) ($t = 3,3$), all children in the debut of anemia (100 %), blasts in the peripheral blood of only 28 %. B2 (common) is more common in children in the Astrakhan region (AO) (62,5 %), and B2/B3 in 20,8 % and more often in the group of 2–6 years ($t = 2,6$; $p < 0,05$), the predominance of the marker CD33+.

Key words: leukemia, children, structure, the characteristics of the manifestation, background.

Несмотря на достижения отечественной и мировой медицины, изменения благосостояния общества, достижения научно-технического прогресса, заболеваемость детей практически по всем классам болезней остается высокой [2, 3, 8, 9]. Более того, многие заболевания имеют уже другую клиническую картину, протекают не типично, в стертой симптоматике, что затрудняет порой процесс диагностики и соответственно лечебных мероприятий. К таковым относится и злокачественное заболевание у детей – острый лейкоз (ОЛ). Последний раз структура ОЛ изучалась в Астраханской области за период 1984–2003 гг. Учитывая быстро меняющийся темп жизни, возросшие требования, было принято решение провести сравнительный анализ заболевания с 1984 по 2018 гг., сравнивая показатели с другими регионами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить современную структуру ОЛ (2017–2018 гг., 9 мес.) у детей в Астраханской области (АО) в сравнении с данными 1984–2004 гг. и данными других регионов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены истории болезней детей и подростков 0–17 лет с диагнозом острый лейкоз, находившихся на обследовании и лечении в гематологическом отделении ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» за период с 1984–2004 гг. и 2017–2018 гг. (9 мес.). Использованы общепринятые методы статистики, в том числе критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 2 года у 54 детей выявлен острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у одного ребенка – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Впервые выявленный ОЛЛ диагностирован у 3 детей. Рецидив диагностирован у 2 детей с ОЛЛ (3,6 %). В период 1984–2003 гг. заболеваемость ОЛЛ у мальчиков была выше, чем девочек: соотношение мальчики/девочки 1,2–1,5:1. Данная тенденция сохраняется и в настоящее время: заболевание преобладает у мальчиков (31 мальчик и 24 девочки). Соотношение мальчиков и девочек остается прежним: за весь изученный период (21 мес.) 1,3:1;

за 2017 г. 1,5:1; за неполный 2018 г. 1,25:1. Структура заболеваемости представлена значимым преобладанием ОЛЛ (98 %) над ОМЛ (2 %). По данным исследования в АО за 1984–2003 гг. ОЛЛ составил 83,2 %, ОМЛ – 4,8 %, острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ) – 12 %. Отсутствие группы пациентов с ОНЛЛ в 2017–2018 гг. связано с выросшими техническими возможностями, позволяющими уточнять диагноз (ОНЛЛ перешел в раздел уточненного диагноза ОЛЛ).

В работе И.Л. Халтуриной [10] продемонстрирован в АО так называемый младенческий пик, характерный для ОЛЛ в экономически развитых странах. В период 1984–2003 гг. 44,6 % составили дети от 0 до 4 лет. Современный анализ показал, что данная тенденция сохраняется. На момент дебюта заболевания 56,3 % детей находились в возрасте 0–4 лет. Среди детей, находившихся на госпитализации в 2017–2018 гг., преобладают дети в возрасте 5 лет (14,8 %) и 7 лет (11 %), которые два-три года назад в момент дебюта входили в младенческий пик. Юношеский пик заболеваемости ОЛЛ не выявлен, группа детей 17 лет составила 9 %, в нее вошли дети с длительной ремиссией.

В структуре соматического фона при ОЛЛ преобладают малые аномалии развития сердца. У 14 детей выявлен МАРС (пролапс митрального клапана, эктопически расположенная хорда левого желудочка, открытое овальное окно) и у одного ребенка врожденный порок сердца (27,3 %). Частота встречаемости малых аномалий развития сердца у детей с ОЛЛ выше, чем в контрольной группе (полученное эмпирическое значение $t(3.3)$ находится в зоне неопределенности; $p \leq 0,05 - p \leq 0,01$). Обращает внимание высокая частота встречаемости аллергических заболеваний: аллергический ринит, аллергодерматит, бронхиальная астма – 9 детей (16,4 %). Другие соматические заболевания, такие как сколиоз, ДЦП, ожирение, задержка психомоторного развития встречаются в единичных случаях. Церебральный синдром, головные боли напряжения, заболевания, которые рассматриваются как сопутствующие, могут быть проявлениями основного заболевания.

В анамнезе детей из перенесенных инфекционных заболеваний кроме ОРВИ (70,9 %), преобладает ветряная оспа (20 %), положительный титр иммуноглобулинов G к вирусу простого герпеса регистрируется у 16 детей (29,09 %), кишечная инфекция неясной этиологии в 4,3 % случаев. Был единичный случай коклюша и тубинфицированности. В анамнезе у 17 детей (30,9 %) с ОЛ регистрировались острые гнойные заболевания уха, горла, носа и бронхов: острый отит, острый бронхит, острый гайморит, ангина. Как правило, данные заболевания регистрировались либо в дебюте острого лейкоза, создавая «маску» заболевания, либо незадолго до его дебюта. Проведено

сравнение с контрольной группой – это дети с ожирением от 5 до 17 лет (55 детей). Результат сравнения показывает преобладание в группе детей с острым лейкозом МАРС и острых гнойных заболеваний уха, горла, носа и бронхов по сравнению с контрольной группой. Отягощение семейного анамнеза злокачественным заболеванием выявлено только у одного ребенка (рак у деда без уточнения нозологии и локализации) – 1,8 %.

За время практической деятельности врачи отделения гематологии сталкивались с разными масками ОЛЛ. Например, «маска мононуклеоза» (ангина, увеличение затылочных лимфатических узлов и мононуклеаров в крови); «маска ревматоидного артрита» (боли в суставах и нарушение их конфигурации, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) при отсутствии бластных клеток в периферической крови); «маска паротита»; «маска гайморита»; «маска хронического тонзиллита»; «маска стоматита»; «маска остеомиелита», клиника обусловлена местом, в которое метастазируют бластные клетки, степенью дефицита гранулоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения.

В последние годы чаще всего дебютировал ОЛ в виде: гиперемии и гипертрофии небных миндалин в сочетании с лихорадкой, анемии (Hb 66 г/л), ускорением СОЭ до 43 мм/ч, положительной реакцией СРБ; геморрагического синдрома (экхимозы), тромбоцитопении и лейкоцитоза; увеличения шейных лимфатических узлов на фоне ОРВИ, анемии (2,5 млн эритроцитов, Hb 56 г/л), лимфоцитоза (83 %), ускоренное СОЭ 78 мм/ч; гиперлейкоцитоза (184 тыс.), анемии, тромбоцитопении, недифференцированные клетки (98 %); «маска аппендицита» и «кишечной инфекции» – острые боли в животе, субфебрильная температура 37,5°, диарея, анемия, тромбоцитопения, бласты 37 %; «маска ушиба» – боли в нижних конечностях и суставах, прихрамывание после травмы (прыжка с небольшой высоты), высокая СОЭ 50–60 мм/ч, отсутствие бластов в периферической крови; «маска туберкулеза лимфоузлов» у ребенка, который был длительное время в контакте с родственником с открытой формой туберкулеза; клиника некупирующегося длительного времени влажного кашля и лихорадки; клиника ринита (заложенность и выделения из носа), затяжные менструаций; носовые кровотечения и кожный геморрагический синдром.

Наиболее частая лабораторная картина периферической крови в дебюте тяжелая анемия (эритроциты 2,5 млн, Hb 56–66 г/л), тромбоцитопения (17–93 тыс.), лейкоцитоз 33–184 тыс. или лейкопения 2,7–3,6 тыс., лимфоцитоз 77–98 %, недифференцированные или бластные клетки (12–98 %), СОЭ 29–78 мм/ч, в сочетании с клинической картиной интоксикации – снижение аппетита, слабость, утомляемость. У 100 % детей выявлены анемия (гемоглобин 56–103 г/л),

у 66 % тромбоцитопения, у 66 % высокая скорость оседания эритроцитов, у 38 % лейкоцитоз, у 22 % лейкопения, у 38 % – лимфоцитоз, недифференцированные клетки (бласты) – у 28 %. В 98 % случаев в общем анализе крови выявлено сочетание не менее 3 измененных показателей.

Данные результатов иммунологического исследования отмечены у 49 детей с ОЛ. Наиболее часто встречающийся иммунологический вариант лейкоза это В2 (common). Данный вариант диагностирован у 30 детей (62,5 %). Данный вариант регистрируется у детей с 5 лет и старше, подростки составляют около 37 %. Но достоверного преобладания какой-либо возрастной группы не выявлено (эмпирическое значение по критерию Стьюдента находится в зоне незначимости, $t = 0,4$). Вариант В2 с одинаковой частотой встречается у обоих полов.

На втором месте иммунологический вариант В2/В3 это 10 детей (20,8 %). Данный вариант регистрируется преимущественно в младшей возрастной группе у детей от 2 до 6 лет (эмпирическое значение находится в зоне неопределенности, $t = 2,6$). Дети 4–6 лет составляют 60 % в группе с иммунологическим вариантом В2/В3. Этот вариант встречается чаще у мальчиков (70 %). На третьем месте Т-клеточные лейкозы – 5 пациентов: Т3(1), Т-клеточный вариант (2), Т2(1), Т3/Т4 (1) – 10,4 %. В этой группе преобладают мальчики (4:1) и подростки (4:1), судя по литературным данным, это характерно и для исследований в других регионах. На четвертом месте редкие иммунологические варианты: В1 (1); В3 (1); В1/В2 (1) – 6,25 %.

ОЛЛ из клеток-предшественников по сравнению с Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами встречаются достоверно чаще у детей Астраханской области (полученное эмпирическое значение t (5,4) находится в зоне значимости), что соответствует данным других регионов. Острый миелобластный лейкоз представлен вариантом М1 (1) – 2 %. Тенденция, выявленная при нашем анализе, совпадает с результатами исследований, проведенными в 2007–2011 гг. в Казахстане: выявлено преобладание ОЛЛ (70,5 %), а среди лимфобластных – common-вариант (В2) – в 48,9 % случаев, реже встречались варианты: с пре-В вариантом (В3) – 9,2 %, про-В вариантом ОЛЛ (В1) (4,1 %), зрелого варианта ОЛЛ (В4) 1 случай (0,2 %) [3]. По нашим данным, среди ОЛЛ вариант В2 (common) встречается в 62,5 %. Наше исследование пациентов с ОЛ за 21 мес. выявило один случай варианта В1 (2,1 %) и 1 случай – варианта В1/В2 (2,1 %), «чистый» пре-В вариант (В3) – 1 случай (2,1 %), но вариант В2/В3 занимает 2-е место – 20,8 %. Случаев зрелого варианта ОЛЛ – В4 в нашем исследовании не зарегистрировано. Т-вариант ОЛЛ – 10,4 %.

В настоящее время иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга является «золотым

стандартом» в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. По литературным данным [2, 7], наиболее часто встречается неродственный маркер при ОЛЛ – CD13+. По нашему анализу около трети детей с ОЛЛ (27 %) имеют экспрессию неродственных маркеров и наиболее часто встречающийся – это CD33+ (30,7 %), на втором месте – CD13+ (23 %), а третьем – CD2+ и CD117+ (по 15 %), далее CD3+, CD15+ (по 7,7 %). Т-клеточные маркеры CD2+ и CD3+ маркеры выявлены у пациентов с Т-клеточным лейкозом и у одного пациента с В2 вариантом ОЛЛ. В двух случаях у детей с В2 ОЛЛ выявлен миелоидный маркер CD117+ и в одном случае – CD15+. Миелоидный маркер CD33+, который преобладает у детей с ОЛЛ, выявлен при анализе миелобластных вариантов острых лейкозов в Казахстане, причем уровень экспрессии «якорного» маркера CD33+ увеличивался с увеличением степени дифференцировки миелоидных лейкозов от М0 к М1-М2 [3]. В этом же исследовании при ОЛЛ достоверно чаще встречалась коэкспрессия миелоидных антигенов CD13+, CD33+, CD15+-антигенов при В1, В2 и В3-вариантах, частота коэкспрессии миелоидных антигенов на лимфобластах при В2 составила 77,2 %. Результаты нашего анализа во многом совпадают: частота коэкспрессии миелоидных антигенов CD13+, CD33+, В117+, В15+-антигенов при В2 варианте ОЛЛ, на лимфобластах при В2 составила 40 %. Данные Л.В. Мовчан также совпадают с нашими данными: в 42,6 % случаев В-вариантов ОЛЛ наблюдается aberrantная экспрессия миелоидных маркеров, преобладают CD13+ маркеры (28 %), на втором месте CD 33+ (17,2 %), затем CD 15+ (8,2 %) и CD117+ (1,1) [4].

В работе Г.Э. Плужниковой [5] указывается, что наиболее часто на бластных клетках при В-ОЛЛ коэкспрессировались миеломаркеры CD13+ – у 20,6 %, CD33+ – у 32,8 % и ни у одного пациента с В-ОЛЛ, давшим впоследствии рецидив заболевания, не выявлено коэкспрессии миелоидных маркеров.

Несмотря на общие тенденции при сравнении с исследованиями, проведенными в Республике Казахстан, Беларусь и Ростове-на-Дону, где наиболее часто встречаемый неродственный маркер при ОЛЛ – это CD13+, в АО выше частота встречаемости маркера CD33+.

Оценка прогностической роли неродственных (линейно-неспецифических) миелоидных маркеров на лимфобластах достаточно разноречива. Некоторые авторы связывают коэкспрессию миелоидных маркеров с неблагоприятным прогнозом, другие считают, что этот процесс не влияет на прогноз [1, 8]. Однако, по нашим данным, рецидив отмечался у 2 детей с В2 клеточным вариантом ОЛЛ, у которых не было миелоидных маркеров. Оба рецидива спустя 3 года от первой ремиссии (у мальчиков).

С начала 70-х годов XX века в мире было выделено и проанализировано более 100 факторов риска ОЛЛ у детей. Большая часть из них в связи с интенсификацией и стандартизацией терапии потеряла свое прогностическое значение. Некоторые факторы риска остаются актуальными до сегодняшнего дня, основными являются уровень инициального лейкоцитоза, возраст пациента и иммунофенотип бластных клеток. Инициальный гиперлейкоцитоз и Т-клеточный иммунофенотип бластных клеток относятся к достаточно хорошо изученным факторам риска ОЛЛ у детей и коррелируют с плохим прогнозом вследствие развития большего количества рецидивов [2]. С развитием молекулярной генетики одним из значимых факторов риска рецидива ОЛ является выявление у пациентов транслокаций: $t(4;11)$, или PCR/ABL, и $t(9;22)$, или MLL/AF4. Наличие одной указанной транслокации достаточно для внесения пациента в группу высокого риска. И, напротив, в группу с хорошим прогнозом относится транслокация $t(12;21)$ TEL/AML1, доля полных ремиссий приближается к 100 %, значительное большинство больных переживают 5 лет, однако изредка наблюдаются рецидивы. По данным Е.А. Исаевой [3] транслокация $(12;21)$ ($p13;q22$) выявляется примерно у 25 % детей, больных В-клеточными острыми лимфобластными лейкозами, и трехлетняя бессобытийная выживаемость у больных $t(12;21)$ составила 91 % против 83 % в группе сравнения. По данным литературы у больных острым лимфобластным лейкозом изменения кариотипа наблюдаются примерно в 70 % случаев; у взрослых больных чаще выявляются клетки с диплоидным набором хромосом, у детей – гиперпloidные клоны с числом хромосом более 50, наблюдаются транслокации $(4;11)$, $(3;22)$, $(8;14)$, $(1;19)$. Возможно, специфические транслокации влекут за собой опухолевый рост вследствие активации определенных клеточных генов [4, 6].

По данным нашего анализа молекулярно-генетические изменения выявлены у 1/5 детей с В-вариантом ОЛЛ (21 %) и распределены следующим образом: $t(12;21)$ – 40 %, $t(9;22)$ – 20 %, $(4;11)$ – 20 %, гиперпloidный клон с трисомией – 20 %. Гиперпloidный клон с трисомией выявлен (у девочек 1 года и 5 лет) с В2 (common) ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. За последние десятилетия структура заболевания изменилась незначительно, приоритет остается за ОЛЛ (98 %), в структуре заболевания нет острого нелимфобластного лейкоза в силу развития более точных методов диагностики – проточной мультипараметрической цитометрии.

2. На протяжении всего изучаемого периода острый лейкоз преобладает у мальчиков в соотношении 1,3:1.

3. «Младенческий пик» заболеваемости ОЛЛ сохраняется и до настоящего времени. На его долю приходится 56,3 %.

4. Более четверти детей с ОЛ имеют малые аномалии развития сердца (27,3 %) по сравнению с контрольной группой детей с ожирением (1,8 %) ($t = 3,3$; $p \leq 0,05$ – $p \leq 0,01$);

5. У каждого третьего ребенка положительный титр Ig G к вирусу простого герпеса или к цитомегаловирусной инфекции (34,5 %);

6. В 100 % случаев у детей в дебюте заболевания регистрируется анемия и в 98 % случаев изменения 3 и более показателей гемограммы (лейкоцитоз/лейкопения, ускоренная СОЭ, тромбоцитопения, лимфоцитоз, бластоз). Бласты в периферической крови выявлялись у 1/3 пациентов (28 %).

7. Частый иммунологический вариант лейкоза у детей Астраханской области В2 (common) – 62,5 %, что совпадает со сведениями других регионов. Вариант В2 с одинаковой частотой встречается у обоих полов.

8. Региональной особенностью является преобладание группы с иммунологическим вариантом В2/В3 – 20,8 %. Чаще регистрируется в младшей возрастной группе у детей от 2 до 6 лет ($t = 2,6$; $p \leq 0,05$ – $p \leq 0,01$).

9. В-клеточные варианты ОЛЛ встречаются достоверно чаще у детей АО ($t = 5,4$; $p \leq 0,01$). Т-клеточные ОЛЛ составляют 10,4 % и в этой группе преобладают мальчики (4:1) и подростки, что соответствует литературным данным.

10. Около трети детей с ОЛЛ (27 %) имеют экспрессию неродственных (миелоидных) маркеров, из которых наиболее часто встречается CD33+ (30,7 %), на втором месте CD13+ (23 %), а третьем – CD2+ и CD117+ (по 15 %), далее CD3+, CD15+ (по 7,7 %). Региональной особенностью является преобладание маркера CD33+, тогда как по другим регионам CD13+.

11. Чаще всего коэкспрессии миелоидных антигенов CD13+, CD33+, B117+, B15+-антигенов на лимфобластах встречается при В2 (common) ОЛЛ-40 %, что соответствует литературным данным и не ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

12. У каждого пятого ребенка с В-вариантом ОЛЛ при молекулярно-генетическом обследовании выявлены транслокации. Наиболее частый вариант $t(12;21)$ – 40 %, который, по литературным данным, ассоциируется с благоприятным прогнозом, в 40 % случаев встречаются две транслокации, которые ассоциированы с высоким риском развития рецидива, – $t(9;22)$ и $t(4;11)$, и гиперпloidный клон с трисомией, который характерен именно для ОЛЛ, выявлен у детей раннего возраста с В2 вариантом лейкоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 10 (2). – С. 58–68.

2. Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. – М.: Медпрактика, 2005. – 392 с.

3. Исаева Е.А. Клиническое значение хромосомных аномалий при лейкозах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 28 с.

4. Мовчан Л.В. Лейкоз-ассоциированный иммунофенотип опухолевых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов // Онкогематология. – 2012. – № 1. – С. 23–28.

5. Плужникова Г.Э. Корреляция иммунофенотипа и кариотипа бластных клеток в динамике программной полихимиотерапии у детей, больных острым лейкозом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 2008. – 42 с.

6. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Изменения иммунофенотипа опухолевых бластов при CD10-позитивном остром лимфобластом лейкозе у детей к 15-му дню индукционной терапии по протоколу ALL-MB-2008 // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 2. – С. 60–64.

7. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Зуева Е.Е. Результаты внешнего контроля качества диагностики острого лимфобластного лейкоза методом проточной цитометрии // Онкогематология. – 2017. – Том 11, № 3.

8. Пашченков М.В., Муругина Н.Е., Муругин В.В., Пинегин Б.В. Выявление и характеристика цитолитических CD8+ и CD4+-Т-клеток // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 1. – С. 4–12.

9. Сагитова Г.Р., Отто Н.Ю. Осложнения сахарного диабета в детском возрасте. Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию. – Астрахань: Астраханская гос. мед. акад., 2010. – 115 с.

10. Халтурина И.Л. Острые лейкозы у детей Астраханской обл.: частотные характеристики, качество диагностики и результаты лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 35 с.

REFERENCES

1. Beznos O.A., Grivcova L.Yu., Popa A.V. i dr. Opredelenie minimal'noj ostatochnoj bolezni pri V-linejnyh ostryh limfoblastnyh lejkozah s ispol'zovaniem podhodov EuroFlow [Determination of minimal residual disease in B-linear acute lymphoblastic leukemia using EuroFlow approaches]. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical Oncohematology], 2017, no. 10 (2), pp. 58–68. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Vladimirskaya E.B., Majorova O.A., Romyancev A.G., Romyancev S.A. Biologicheskie osnovy i perspektivy terapii stvolovymi kletkami [Biological bases and perspectives of stem cell therapy]. Moscow: Medpraktika, 2005. 392 p.

3. Isaeva E.A. Klinicheskoe znachenie hromosomnyh anomalij pri lejkozah u detej. Avtoref. dis. kand. med. nauk [The clinical significance of chromosomal abnormalities in children with leukemia. Ph. D. (Medicine) Thesis]. Moscow, 2003. 28 p.

4. Movchan L.V. Lejkoz-associirovannyj immunofenotip opuholevyh kletok u detej s ostrym limfoblastnym lejkozom iz predshestvennikov V-limfocitov [Leukemia-associated immunophenotype of tumor cells in children with acute lymphoblastic leukemia from precursors of B-lymphocytes]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2012, no. 1, pp. 23–28. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Pluzhnikova G.E. Korrelyaciya immunofenotipa i kariotipa blastnyh kletok v dinamike programmnoj polihimioterapii u detej, bol'nyh ostrym lejkozom. Avtoref. dis. kand. biol. nauk [Correlation of immunophenotype and karyotype of blast cells in the dynamics of programmed polychemotherapy in children with acute leukemia. Ph. D. (Biology) Thesis]. Rostov-on-Don, 2008. 42 p.

6. Popov A.M., Verzhbickaya T.Yu., Caur G.A. i dr. Izmeneniya immunofenotipa opuholevyh blastov pri CD10-pozitivnom ostrom limfoblastom lejkoze u detej k 15-mu dnyu indukcionnoj terapii po protokolu ALL-MV-2008 [Changes in the immunophenotype of tumor blasts in CD10-positive acute lymphoblastic leukemia in children by the 15th day of induction therapy using ALL-MV protocol 2008]. *Immunologiya* [Immunology], 2010, Vol. 31, no. 2, pp. 60–64. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Popov A.M., Verzhbickaya T.Yu., Zueva E.E. Rezul'taty vneshnego kontrolya kachestva diagnostiki ostrogo limfoblastnogo lejkoza metodom protochnoj citometrii [The results of the external quality control of diagnosing acute lymphoblastic leukemia using flow cytometry]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2017, Vol. 11, no. 3. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Pashchenkov M.V., Murugina N.E., Murugin V.V., Pinegin B.V. Vyyavlenie i harakterizaciya citoliticheskikh CD8+ i CD4+-T-kletok [Identification and characterization of cytolytic CD8 + - and CD4 + -T-cells]. *Immunologiya* [Immunology], 2010, Vol. 31, no. 1, pp. 4–12. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Sagitova G.R., Otto N.Yu. Oslozhneniya saharnogo diabeta v detskom vozraste. Federal'noe agentstvo po zdruvoohraneniyu i social'nomu razvitiyu [Immunology]. Astrahan': Astrahanskaya gos. med. akad, 2010. 115 p.

10. Halturina I.L. Ostrye lejkozy u detej Astrahanskoj obl.: chastotnye harakteristiki, kachestvo diagnostiki i rezul'taty lecheniya. Avtoref. dis. kand. med. nauk [Acute leukemia in children of the Astrakhan region.: Frequency characteristics, quality of diagnosis and treatment results. Ph. D. (Medicine) Thesis]. Moscow, 2009. 35 p.

Контактная информация

Отто Наталья Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: agma@astranet.ru