

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ****Д. Ф. Мирзаева, Ш. Ш. Шамансуров**Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,  
Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, нервная система, рецидив.**Таянч сўзлар:** ўткир лейкоми, болалар, асаб тизими, рецидив.**Key words:** acute leukemia, children, nervous system, relapse.

Были проанализированы исходы рецидивов заболеваний центральной нервной системы у детей с острым лейкозом, получавших стационарное лечение с ноября 2022 года по ноябрь 2024 года.

**БОЛАЛАРДА ЎТКИР ЛЕЙКЕМИЯДА МАРКАЗИЙ НЕРВ ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАР РЕЦИДИВЛАРИНИ УЧРАШИ****Д. Ф. Мирзаева, Ш. Ш. Шамансуров**

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

2022-йил ноябр ойидан 2024 йил ноябр ойигача касалхонага ётказилган ўткир лейкоми билан касалланган болаларда марказий асаб тизимининг касалликлар рецидивлари таҳлил қилинди.

**INCIDENCE OF CNS RELAPSES IN THE STRUCTURE OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN****D. F. Mirzayeva, Sh. Sh. Shamansurov**

Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Outcomes of central nervous system diseases relapses were analyzed in children with mild leukemia who received inpatient treatment from November 2022 to November 2024.

**Актуальность.** Острый лейкоз (ОЛ) у детей является излечимым заболеванием, при котором более 80% детей достигают долгосрочной выживаемости [1, 2]. Острые лейкозы относятся к системным заболеваниям и имеют тенденцию к рецидиву как во время терапии, так и после окончания, особенно в центральную нервную систему. Однако остаются серьезные проблемы. Одной из особенно проблемных областей является то, как лучше всего предотвратить и/или лечить рецидив лейкомии, поражающий центральную нервную систему (ЦНС). Обнаружение лейкозных бластов в ЦНС с помощью цитологии чаще встречается у пациентов с более высоким количеством лейкоцитов при постановке диагноза, ОЛЛ Т-линии и цитогенетикой высокого риска, но ранние исследования 1960-х и 1970-х годов установили, что назначение терапии, направленной на ЦНС, всем пациентам, включая пациентов с отрицательным цитологическим анализом СМЖ, имеет важное значение для лечения [3, 4].

Естественно, современные схемы химиотерапии (краниальное облучение и интратекальная терапия) снизили риск всех случаев рецидивов при острых лейкозах. Но несмотря на это, от 20 до 40% рецидивов продолжают встречаться при острых лейкозах, как изолированный (и-ЦНС) или комбинированный (к-ЦНС) рецидив. По данным Bhatia S. рецидивы заболевания снизились за счёт усиления программной химиотерапии, а не терапии направленной на ЦНС, то есть краниальное облучение и интратекальная терапия. Несмотря на это рецидивы встречаются до 30 % случаев как изолированная форма рецидива ЦНС, так и комбинированная форма ЦНС. Достаточно сложной проблемой является лечение рецидивов. Ранние и комбинированные рецидивы имеют более плохой прогноз нежели поздние и изолированные рецидивы при острых лейкозах [5-7]. Исторически доказано, что комбинация системной химиотерапии, с интратекальным введением химиопрепаратов, а также в дополнение использование краниального облучения показывает хорошие результаты [8, 9]. По данным некоторых авторов хороший результат показывает значительное усиление прямой ЦНС терапии или применение краниоспинального облучения, а также применение трансплантации костного мозга. Рецидивы ЦНС делили на очень ранний рецидив (от постановки диагноза до 18 месяцев), ранний рецидив (с постановки диагноза начиная от 18 месяцев до 6 месяцев после окончания терапии), а также поздний рецидив (после 6 месяцев окончания терапии).

**Целью нашего исследования** было установить частоту встречаемости рецидивов в

Таблица 1.

Характеристика пациентов с ЦНС рецидивом в зависимости от параметров риска при первичном диагнозе в зависимости от возраста.

| Возраст рецидива                          | до 10 лет        | старше 10 лет       | Всего               |
|---|------------------|---------------------|---------------------|
|   | 12 (52,2%)       | 11 (47,8%)          | 23 (100%)           |
| <b>Пол:</b> муж                           | 8 (34,7%)        | 11 (47,8%)          | 19 (82,6%)          |
| жен                                       | 2 (8,7%)         | 2 (8,7%)            | 4 (17,4%)           |
| <b>Диагноз:</b> ОЛЛ                       | 8 (34,7%)        | 9 (39,1%)           | 17 (73,9%)          |
| ОМЛ                                       | 2 (8,7%)         | 4 (17,3%)           | 6 (26,1%)           |
| <b>Рецидив заболевания ЦНС:</b> изолиров  | 5 (21,7%)        | 6 (26%)             | 11 (47,8%)          |
| комбиниров                                | 5 (21,7%)        | 7 (30,4%)           | 12 (52,1%)          |
| <b>Сроки появления рецидива:</b> - ранний | 5 (21,7%)        | 9 (39,1%)           | 14 (60,8%)          |
| - поздний                                 | 4 (17,3%)        | 4 (17,3%)           | 8 (34,7%)           |
| - рецидив 2                               | 0                | 1 (4,3%)            | 1 (4,3%)            |
| <b>Категория риска:</b> стандартная       | 3 (13%)          | 1 (4,3%)            | 4 (17,3%)           |
| промежуточная                             | 3 (13%)          | 3 (13%)             | 6 (26%)             |
| высокая                                   | 4 (17,3%)        | 8 (34,7%)           | 12 (52,2%)          |
| F-промежуточная                           | 0                | 1 (4,3%)            | 1 (4,3%)            |
| <b>Имунофенотип:</b> В:Т                  | 7(30,4%):1(4,3%) | 8 (34,7%): 1 (4,3%) | 15 (65,2%):2 (8,7%) |
| М2  | 0                | 1 (4,3%)            | 1 (4,3%)            |
| М4  | 1 (4,3%)         | 2 (8,7%)            | 3 (13%)             |
| М5  | 1 (4,3%)         | 1 (4,3%)            | 2 (8,7%)            |

структуре острых лейкозов у детей, уточнить преобладающую неврологическую симптоматику при рецидивах.

**Материалы и методы.** С ноября 2022 г по ноябрь 2024 года мы наблюдали 238 детей с Острым лейкозом, которые находились на стационарном лечении в Центре детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии г. Ташкента. Возраст детей варьировал от 1 года до 18 лет. Средний возраст на момент заболевания составил 8 (5; 13,5) лет. (Медиана, Q1; Q3- межквартильный размах).

**Результаты.** Из данного количества детей у 23, что составило 9,7% мы наблюдали рецидив заболевания. Из них 18 (75%) составили дети с ОЛЛ и 6 (25%) дети с ОМЛ. Из общего же количества детей (200 детей с ОЛЛ) рецидив у детей с ОЛЛ составил 9,0%, а рецидив среди детей с ОМЛ - 20,6%, что подтверждает более злокачественное течение ОМЛ. В нашем исследовании рецидив у детей с формой ОЛЛ на момент исследования (с 2022 г ноября по 2024 г. ноябрь) не наблюдали.

Из 18 (88,8%) пациентов ОЛЛ с рецидивом, у 16 пациентов отмечался В-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, а у 2-х детей Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ (11,1%).

Встречаемость рецидивов по полу составила следующее: у мальчиков в 20 случаях (83,3%), у девочек в 4 (16,7%) случаях, что соответствует вышеуказанным результатам исследования, преобладание мужского пола во всех типах острых лейкозов у детей.

Как видно из таблицы 1. статистически достоверной разницы между количеством детей младше и старше 10 лет мы не наблюдали. В 73,9% случаев рецидива составили дети с ОЛЛ, а остальные 26,1% - дети с установленным диагнозом ОМЛ.

Достоверной разницы между встречаемостью изолированного и комбинированного рецидива как у детей младше 10 лет, так и старше 10 лет мы не наблюдали, но у детей несколько чаще встречали комбинированный рецидив. Учитывая небольшую выборку пациентов, очень ранний и ранний рецидивы мы решили обобщить. Так, достоверно чаще в 9 (39,1%) случаях у детей старше 10 лет наблюдали ранний рецидив. Поздний рецидив встре-

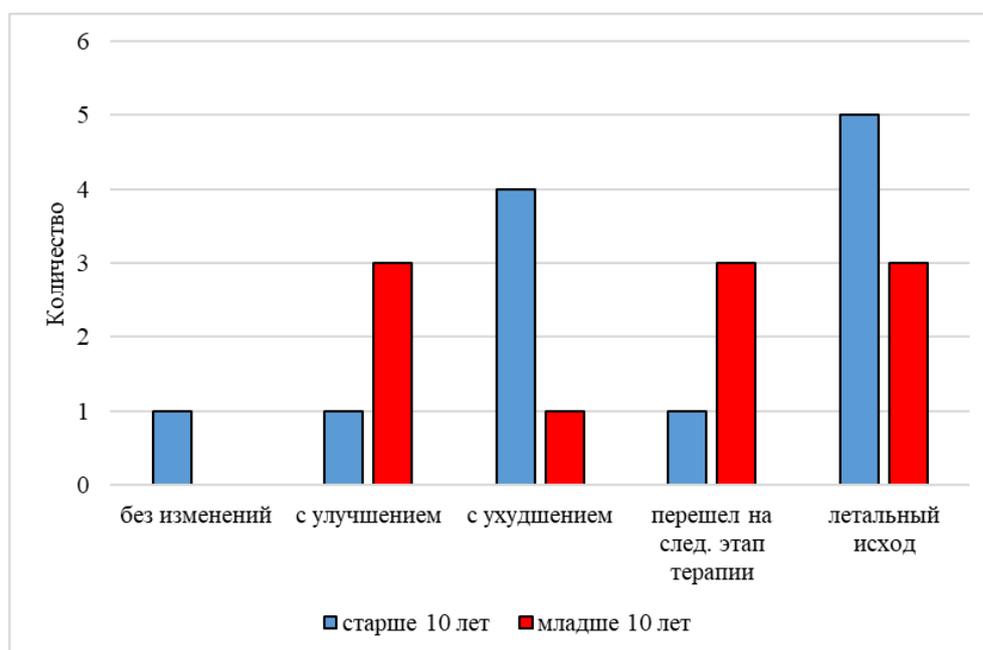


Рис 1. Исход рецидивов у детей в зависимости от возраста.

Примечание: Хи-квадрат Пирсона= 5,161  $p=0,271$

чался по 17,3% в каждой группе. В нашем исследовании преобладал ранний рецидив, нежели поздний.

При изучении нами категории риска выяснили, что достоверно выше наблюдали у детей с группой высокого риска, у детей старше 10 лет в 8 (34,7%) случаях. В одинаковых количествах по 13% мы наблюдали у детей промежуточной группк риска. Иммунофенотип опухоли играет немаловажную роль в развитии рецидивов лейкоза, статистически достоверной разницы в возрастных группах детей мы не наблюдали.

Также мы проанализировали исход рецидивов у данных детей в зависимости от возраста (рис. 1).

Необходимо показать исход рецидивов в зависимости от возраста детей, так как Достоверной разницы в группах при изучении исходов рецидивов мы не наблюдали, но была незначительная разница: в группе у детей старше 10 лет наблюдали более тяжёлое течение клинических симптомов при рецидиве заболевания, а также высокий летальный исход.

**Заключение.** В нашем исследовании рецидив заболевания составил 9,7%, что соответствует данным зарубежной литературы, случаи рецидива от 4-12 % всех случаев острых лейкозов. Рецидив заболевания чаще встречался у детей с ОМЛ в 20,6%, нежели у детей с ОЛЛ - 9%. Достоверно чаще рецидив встречался у детей с высокой категорией риска заболевания. По срокам развития ранний рецидив встречался чаще у детей старше 10 лет - 39,1% случаев. Исход рецидивов при остром лейкозе показал, что у детей старшей возрастной группы наблюдали более тяжёлое течение заболевания и составил 41,7% в группе детей старше 10 лет, то есть почти половину случаев.

Таким образом, рецидив заболевания у детей с острым лейкозом остаётся на сегодняшний день одним из актуальных проблем и механизм развития рецидива как с поражением нервной системы, так и без поражения нервной системы всё ещё на этапах изучения.

**Использованная литература:**

1. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21(1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35.
2. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. Blood Cells Mol Dis 2003;31(1):84–92Campana D., Pui C.H. Childhood leukemia. In: Abeloff’s Clinical Oncology: 5th ed. Saunders;

- 2013.
3. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N., et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of the international study relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–8. DOI: 10.3324/haematol.2014.104182.
  4. Pui C.-H. Acute lymphoblastic leukemia. In: *Childhood leukemias*. C.-H. Pui (ed.), 2 nd ed. Cambridge University Press, 2006.
  5. Kaspers G.J.L., Zimmermann M., Reinhardt D., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):599–607. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7384.
  6. Klein K., Beverloo H.B., Zimmermann M., et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29341. DOI: 10.1002/pbc.29341.
  7. Moritake H., Tanaka S., Miyamura T., et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28736. DOI: 10.1002/pbc.28736.
  8. Nakayama H., Tomizawa D., Tanaka S., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017; 59(10): 1046–52. DOI: 10.1111/ped.13378.
  9. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7