



© Е.С. Лыгина¹, В.А. Ступакова¹, Л.А. Воробьева², И.Л. Никитина¹,
Ю.В. Диникина¹

Хронический миелоидный лейкоз у детей: обзор литературы, клинические наблюдения

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena S. Lygina¹, Viktoria A. Stupakova¹, Ludmila A. Vorobyeva², Irina L. Nikitina¹,
Yulia V. Dinikina¹

Chronic Myeloid Leukemia in Children: A Literature Review and Case Reports

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²Rehabilitation pediatric Centre "Solnechnoe", St. Petersburg, the Russian Federation

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является крайне редким заболеванием в педиатрической практике, насчитывая до 2–3 % всех случаев лейкемии у детей до 15 лет и до 9 % у пациентов подросткового возраста (15–19 лет). Диагностика и лечение ХМЛ у детей и подростков имеют ряд отличий по сравнению со взрослыми, что, наряду с редкостью патологии, актуализирует представляемую проблему. ХМЛ у детей может иметь более агрессивное течение, обуславливая тяжесть клинической симптоматики в дебюте заболевания.

В статье представлено описание клинических случаев ХМЛ у пациентов детского возраста с акцентом на особенности дебюта заболевания, спектр ассоциированных осложнений, подходы к специфической и сопроводительной терапии.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз; дети; таргетная терапия; ингибиторы тирозинкиназ; осложнения

Для цитирования: Лыгина Е.С., Ступакова В.А., Воробьева Л.А., Никитина И.Л., Диникина Ю.В. Хронический миелоидный лейкоз у детей: обзор литературы, клинические наблюдения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 424-436.- DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2503>

Chronic myeloid leukemia (CML) is an extremely rare disease in pediatric practice, accounting for only 2–3 % of all leukemias in children under 15 years of age and up to 9 % in adolescents (15–19 years). The diagnosis and treatment of CML in children and adolescents differ in several aspects from those in adults, which, combined with the rarity of the pathology, makes the issue particularly relevant. CML in children may have a more aggressive course, often resulting in severe clinical symptoms at disease onset.

This study presents clinical case reports of CML in pediatric patients, with a focus on the specific features of disease presentation, the spectrum of associated complications, and the approaches to both specific and supportive therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia; children; targeted therapy; tyrosine kinase inhibitors; complications

For Citation: Elena S. Lygina, Viktoria A. Stupakova, Ludmila A. Vorobyeva, Irina L. Nikitina, Yulia V. Dinikina. Chronic myeloid leukemia in children: A literature review and case reports. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 424-436.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2503>

✉ Контакты: Лыгина Елена Сергеевна, lyginale@yandex.ru

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является клональным миелопролиферативным заболеванием, обусловленным образованием химерного гена *BCR-ABL1* в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 [1]. Морфологическая картина при ХМЛ характеризуется гиперклеточным костным мозгом, неконтролируемой пролиферацией миело-

идных клеток, что приводит к появлению избыточного числа незрелых форм гранулоцитов и их предшественников в периферической крови, определяя характер клинических проявлений заболевания и риски развития ассоциированных осложнений [1].

ХМЛ преимущественно регистрируется у взрослых, в то время как в детском возрасте составляет менее 10 % от всех случаев ХМЛ в популяции, не более 2–3 % от всех случаев лей-

козов у детей младше 15 лет и до 9 % в возрасте 15–19 лет [2–4]. В соответствии с эпидемиологическими данными, показатель заболеваемости ХМЛ варьирует от 1 до 2,5 на 1 000 000 детского населения в год и увеличивается по мере взросления [1, 3]. У младенцев ХМЛ встречается крайне редко [3].

В связи с редкостью заболевания у детей факторы риска для педиатрической популяции не определены, у взрослых таковым может являться ионизирующее излучение. Описаны случаи развития ХМЛ как вторичного заболевания после перенесенной лучевой и/или химиотерапии лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. Данных о наличии семейной предрасположенности нет, так как частота ХМЛ не увеличивается среди здоровых братьев и сестер, а также среди близнецов, где один из детей болен [1, 4, 5].

У детей, как правило, ХМЛ имеет более агрессивное течение [3, 5]. Если у 20–50 % взрослых заболевание может протекать бессимптомно и становится случайной находкой при исследовании клинического анализа крови, то у детей нередко в дебюте регистрируются астенический синдром (30 %), лихорадка (30 %), снижение веса (5 %), геморрагические осложнения (5 %) [6, 7]. Согласно литературным данным, в 14 % выявляются экстрамедуллярные очаги (поражение кожи, мягких тканей, костей и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 7]. Характерной особенностью манифестации ХМЛ у детей также является выраженный гиперлейкоцитоз до 250 тыс./мкл с большим количеством бластов в периферической крови, в то время как у взрослых пациентов среднее количество лейкоцитов при постановке диагноза колеблется от 60 до 150 тыс./мкл [1, 8]. Помимо изменений в гемограмме, клинически значимым симптомом у детей является выраженная спленомегалия. Увеличение селезенки, в среднем, составляет до + 8 см ниже реберной дуги, но могут регистрироваться и значимо большие размеры (> 20 см) [8].

Наиболее часто встречающимися осложнениями в дебюте ХМЛ, преимущественно в фазы бластного криза или продвинутой акселерации, являются синдром острого лизиса опухоли (СОЛО), гиперлейкоцитоз (ГЛ), геморрагические и инфекционные осложнения, что требует своевременной инициации сопроводительной терапии [6].

В основе диагностики ХМЛ лежит морфологическое исследование периферической крови с оценкой лейкоцитарной формулы, уровня бластов, базофилов, тромбоцитов, а также морфологическое и цитогенетическое исследования костного мозга. Для верификации диагно-

за ключевым является выявление транскрипта *BCR::ABL1* методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9]. Дополнительным методом служит количественная ПЦР, основная цель которой заключается в определении уровня относительной экспрессии химерного гена *BCR::ABL1* по международной шкале, что может быть использовано с целью мониторинга молекулярного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) [9]. Проведение FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*) рекомендовано при неинформативности стандартного цитогенетического исследования, при скрытых перестройках, выявлении сложных транслокаций с вовлечением трех и более хромосом, а также при отсутствии экспрессии *BCR::ABL1* p210 и невозможности выявления атипичных вариантов химерных транскриптов методом ПЦР [6, 9].

В зависимости от точки разрыва, ДНК выделяют несколько регионов — главный (*major*) кластерный регион BCR (M-BCR), малый (*minor*) BCR (m-BCR) и микро (*micro*) BCR (μ-BCR), что определяет синтез различных белков p210, p190 и p230 BCR-ABL1 [5]. Ранее считалось, что молекулярно-генетические события, лежащие в основе патогенеза ХМЛ, имеют одинаковую природу у взрослых и детей. Однако на сегодняшний день стало очевидным, что изменения генома в детской популяции имеют более сложный характер. Химерный ген *BCR-ABL1* активирует большое количество онкогенных сигнальных путей, включающих *PI3K/AKT/mTOR*, *RAS/RAF/MEK/ERK* и *JAK/STAT*, имеющих отношение к трансформации здоровой клетки в неопластическую и принимающих участие в патогенезе ХМЛ [5]. Также при ХМЛ встречаются различные соматические мутации в генах, таких как *RUNX1*, *TET2*, *DNMT3A*, *BCOR* или *IKZF1*, которые могут присутствовать при постановке диагноза или появляться в ходе течения заболевания [10]. Наиболее часто вовлеченным геном, особенно у детей и молодых взрослых (до 60 % случаев), является *ASXL1* [11, 12]. Носители такового изначально имеют более высокие уровни лейкоцитов и тромбоцитов, а также сниженный ответ на терапию ИТК, что определяет менее благоприятный прогноз [13].

Принципиальное значение для выбора тактики ведения пациентов с ХМЛ имеет определение фазы заболевания, критерии установления которой представлены в табл. 1. В настоящее время актуальными являются критерии European LeukemiaNet (ELN) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [14–16].

Показанием к цитологическому исследованию ликвора являются подозрение на БК и/или наличие соответствующих клинических пока-

Таблица 1. Критерии определения фазы ХМЛ, установленные ELN и NCCN [14–16]

Фаза	ELN	NCCN
ХФ	Отсутствие критериев, соответствующих другой фазе ХМЛ	Отсутствие критериев, соответствующих другой фазе ХМЛ
ФА	15–29 % бластов в ПК и/или КМ или сумма бластов и промиелоцитов в ПК или КМ ≥ 30 % при количестве бластов < 30 %. Базофилы в крови ≥ 20 %. Персистирующая тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией. Дополнительные хромосомные аномалии высокого риска* в Ph+ клетках, выявленные в ходе терапии	15–29 % бластов в ПК или КМ. Сумма бластов и промиелоцитов в ПК или КМ ≥ 30 %. Базофилы в крови ≥ 20 %. Персистирующая тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией. ДХА высокого риска* в Ph+ клетках, выявленные в ходе терапии
БК	≥ 30 % бластов в КМ или в ПК. Наличие экстрамедуллярных очагов (за исключением печени и селезенки)	≥ 30 % бластов в КМ или в ПК. Наличие экстрамедуллярных очагов (за исключением печени и селезенки). Повышенное количество лимфобластов

Примечания: ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ХФ — хроническая фаза; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз; ПК — периферическая кровь; КМ — костный мозг.

*трисомии 8, 19; удвоение Ph-хромосомы; изохромосома 17; моносомия 7; делеция 7q; перестройки хромосомного района 3q26.2, а также комплексные aberrации, включающие две ДХА и более. Из этого числа наиболее прогностически неблагоприятными являются 7/7q-; перестройки 3q26.2, а также комплексные aberrации, включающие две ДХА и более [17]. Фа или БК устанавливаются при наличии хотя бы одного критерия.

Table 1. Diagnostic criteria for determining the phase of CML: a comparison of ELN and NCCN guidelines [14–16]

Phase	European LeukemiaNet (ELN) Criteria	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Criteria
CP	Absence of criteria for any other phase of CML	Absence of criteria for any other phase of CML
AP	15–29 % blasts in peripheral blood (PB) and/or bone marrow (BM) or combined blasts and promyelocytes in PB or BM ≥ 30 %, provided blasts are < 30 %. PB basophils ≥ 20 %. Platelet count $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, unrelated to therapy. New, high-risk ACAs* in Ph+ cells detected during therapy	15–29 % blasts in PB or BM or Combined blasts and promyelocytes in PB or BM ≥ 30 %. PB basophils ≥ 20 %. Platelet count $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, unrelated to therapy. New, high-risk ACAs* in Ph+ cells
BC	≥ 30 % blasts in BM or PB. Presence of extramedullary blast proliferation (except in liver and spleen)	≥ 30 % blasts in BM or PB. Presence of extramedullary blast proliferation (except in liver and spleen). Increased number of lymphoblasts

Abbreviations: ACA, additional chromosomal abnormalities; CP, chronic phase; AP, acceleration phase; BC, blast crisis; PB, peripheral blood; BM, bone marrow.

*Trisomies 8, 19; double Ph chromosome; isochromosome 17; monosomy 7; deletion 7q; rearrangements of chromosome region 3q26.2, and complex aberrations involving two or more ACAs. Among these, most prognostically unfavorable are -7/7q-, rearrangements at 3q26.2, and complex aberrations involving two or more ACAs [17]. The diagnosis of AP or BP is established upon the presence of at least one criterion for that phase.

заний (головная боль, когнитивные изменения, прогрессирующий неврологический дефицит, нарушение зрения) [1, 18]. При этом не следует забывать о вероятности развития тяжелых осложнений, в частности геморрагических, связанных с проведением инвазивных манипуляций [19].

При ХМЛ геморрагический синдром является редким осложнением, с отсутствием четкого понимания его механизмов. Среди возможных причин обсуждаются нарушение функции тромбоцитов, вызванное дисфункциональными мегакариоцитами в КМ, возникающий дефицит факторов XIII и Виллебранда в плазме крови [1, 20]. К факторам риска отнесены мужской пол, азиатская раса и гиперлейкоцитоз [21].

Стандартом лечения ХМЛ у детей и подростков, как и во взрослой популяции пациентов, является использование ИТК [12]. Золотым стандартом оценки ответа на проводимую терапию ИТК является ПЦР. Мониторинг с помощью ПЦР рекомендуется проводить всем пациен-

там после начала терапии ИТК каждые 3 мес., включая тех, у кого достигнуты контрольные показатели ответа через 3, 6 и 12 мес. В зависимости от полученных данных, принимается решение о продолжении лечения или смене терапии [14, 15]. На сегодняшний день рекомендации по оценке ответа на терапию, предложенные NCCN, в полной мере представляют алгоритм принятия терапевтических решений о тактике клинического ведения на основании чувствительности опухолевого клона по результатам молекулярно-генетической диагностики [14]. В любой точке наблюдения необходима оценка приверженности пациента к терапии и межлекарственных взаимодействий. В случае неоптимального ответа рекомендуется диагностика на предмет мутаций киназного домена гена *BCR-ABL*, рассмотреть возможность цитогенетического исследования КМ для оценки ДХА (при неудаче терапии), определения наличия полного цитогенетического ответа (ПЦО) на 12-м месяце терапии (в случае предупреждения) [14].

Основой для принятия решений в терапии ХМЛ является оценка молекулярного ответа, который зависит от уровня транскрипта *BCR-ABL1*. В совокупности с молекулярным также рассматривают цитогенетический ответ (табл. 2).

У большинства больных снижение числа лейкоцитов на фоне терапии достигается через 1–2 недели от инициации ИТК, нормализация

их числа происходит в течение 4–6 недель [6]. Необходимая продолжительность применения ИТК после достижения полного ответа не регламентирована, а отмена лекарственной терапии сопряжена с рисками рецидива заболевания [6, 12]. Переносимость ИТК определяется как удовлетворительная с преобладанием среди нежелательных явлений (НЯ) гематологической

Таблица 2. Варианты ответа на терапию при ХМЛ [22]

Ответ	Определение	
ПГО	Лейкоциты менее $10 \times 10^9/л$. Базофилы менее 5 %. В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов. Тромбоциты менее $450 \times 10^9/л$. Селезенка не пальпируется	
Молекулярный		
БМО	Соотношение <i>BCR::ABL1 / ABL1</i> (IS) $\leq 0,1$ % и $> 0,01$ %	
ГлМО	МО 4,0	Соотношение <i>BCR::ABL1 / ABL1</i> (IS) $\leq 0,01$ % и $> 0,0032$ % или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> $\geq 10\ 000$ и $< 32\ 000$ копий
	МО 4,5	Соотношение <i>BCR::ABL1 / ABL1</i> (IS) $\leq 0,0032$ % и $> 0,001$ % или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> $\geq 32\ 000$ и $< 100\ 000$ копий
	МО 5,0	Соотношение <i>BCR::ABL1 / ABL1</i> (IS) $\leq 0,001$ % или неопределяемый уровень <i>BCR::ABL1</i> при количестве <i>ABL1</i> $\geq 100\ 000$ копий
Цитогенетический		
ПЦО	Ph-хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0 %)	
ЧЦО	Ph-хромосома в 1–35 % метафаз (Ph+ 1–35 %)	
МЦО	Ph-хромосома в 36–65 % метафаз (Ph+ 36–65 %)	
МинЦО	Ph-хромосома в 66–95 % метафаз (Ph+ 66–95 %)	
Нет ЦО	Ph-хромосома в более 95 % метафаз (Ph+ >95 %)	

Примечания: ПГО — полный гематологический ответ; БМО — большой молекулярный ответ; ГлМО — глубокий молекулярный ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ; МЦО — малый цитогенетический ответ; МинЦО — минимальный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; МО — молекулярный ответ; IS — международная шкала.

Table 2. Definitions of therapeutic response in CML [22]

Response	Definition	
CHR	- WBC $< 10 \times 10^9/L$ - Basophils < 5 % - No myelocytes, promyelocytes, or myeloblasts in blood count - Platelets $< 450 \times 10^9/L$ - Spleen not palpable	
Molecular		
MMR	<i>BCR::ABL1 / ABL1</i> ≤ 0.1 % IS (> 0.01 %)	
DMR	MR 4.0	<i>BCR::ABL1 / ABL1</i> ≤ 0.01 % IS (> 0.0032 %) or Undetectable <i>BCR::ABL1</i> with <i>ABL1</i> $\geq 10,000$ and $< 32,000$ copies
	MR 4.5	<i>BCR::ABL1 / ABL1</i> ≤ 0.0032 % IS (> 0.001 %) or Undetectable <i>BCR::ABL1</i> with <i>ABL1</i> $\geq 32,000$ and $< 100,000$ copies
	MR 5.0	<i>BCR::ABL1 / ABL1</i> ≤ 0.001 % IS or Undetectable <i>BCR::ABL1</i> with <i>ABL1</i> $\geq 100,000$ copies
Cytogenetic		
CCyR	0 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 0 %)	
PCyR	1–35 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 1–35 %)	
MCyR	36–65 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 36–65 %)	
MinCyR	66–95 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 66–95 %)	
No CyR	> 95 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ > 95 %)	

Abbreviations: CHR, complete hematologic response; MMR, major molecular response; DMR, deep molecular response; CCyR, complete cytogenetic response; PCyR, partial cytogenetic response; MCyR, minor cytogenetic response; MinCyR, minimal cytogenetic response; CyR, cytogenetic response; IS, International Scale; WBC, White Blood Cell Count.

токсичности 3–4-й степени (анемия, тромбоцитопения, нейтропения), хронической усталости, нарушений со стороны костной и мышечной систем (артралгия, миалгия, непроизвольные сокращения мышц, задержка роста) [3], эндокринных расстройств (гипопаратиреоз, задержка полового развития), кардиотоксичности [14]. Пациенты с ранним дебютом ХМЛ (в детском возрасте) потребуют продолжения терапии в течение многих лет, в том числе в периоды активного роста и пубертатного периода, что не исключает развитие и других ассоциированных НЯ [6, 12].

Еще одной проблемой терапии ИТК является развитие резистентности. Первичная резистентность подразумевает отсутствие ответа на терапию ИТК, в то время как вторичная связана с потерей достигнутого ответа. Различают BCR::ABL1-зависимую и BCR::ABL1-независимую резистентность. К первой относят мутации в киназном домене BCR-ABL1, гиперэкспрессию BCR-ABL, геномную нестабильность. К BCR::ABL1-независимой резистентности — ДХА, активацию альтернативных сигнальных путей (SRC, JAK/STAT, RAS/MAPK, PI3K/AKT), покоящиеся лейкемические стволовые клетки, изменение фармакокинетики ИТК [23, 24]. При неэффективности ИТК1 рекомендован переход на альтернативный ИТК с учетом мутационного статуса [14, 24].

Ранее аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) была оптимальным методом лечения детей и подростков с ХМЛ, но на сегодняшний день, учитывая значимое преобладание ассоциированной токсичности метода в сравнении с таргетной терапией ИТК, таковую в подавляющем большинстве случаев не применяют [8]. Тем не менее, случаи ХМЛ в фазе бластного криза, прогрессирования в продвинутые фазы, рефрактерного течения и выраженной токсичности на фоне терапии ИТК остаются показанием к аллоТГСК [5, 25]. При выявлении заболевания в стадии акселерации, специалисты рекомендуют инициировать поиск донора с последующим принятием решения об аллоТГСК [15, 26]. Дискутабельными остаются вопросы проведения аллоТГСК у детей раннего возраста в аспектах избежания пожизненного применения ИТК и развития возможных ассоциированных НЯ ввиду отсутствия данных об исходах при их длительном применении [8]. Целью нашей статьи является представление редких клинических случаев ХМЛ у детей с акцентом на особенности дебюта заболевания, тяжесть ассоциированных осложнений, подходы к специфической и сопроводительной терапии.

Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка случаев ХМЛ у пациентов детского возраста за период с октября 2015 по декабрь 2023 г. Терапия проводилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга (ТКМ) для детей. Первичная диагностика ХМЛ, а также оценка ответа на терапию включала морфологическое, молекулярно-генетическое (ПЦР, FISH) и цитогенетическое исследования КМ. Для диагностики заболевания и оценки ответа на терапию использовались российские клинические рекомендации по лечению ХМЛ [22], рекомендации NCCN [14]. Помимо верификации основного диагноза всем пациентам выполнялась оценка инфекционного статуса, а также других осложнений, ассоциированных с течением основного заболевания, включая СОЛО, геморрагический синдром, гиперлейкоцитоз и другие. Используемыми методами мониторинга вышеуказанных осложнений были микроскопическая, микробиологическая, серологическая диагностика биологических жидкостей (кровь, моча, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж — БАЛ), кала, зева/носа; клинический и биохимический анализы крови (креатинин, мочевины, трансаминазы, электролиты, мочевины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин и фракции), коагулограмма, контроль маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген). В качестве визуализирующих методов диагностики при наличии показаний использовались мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника PedsQL [27, 28]. В соответствии с результатами международных исследований, таковой определен как метод выбора для оценки качества жизни детей и подростков, переведен на русский язык и является валидированным для использования в клинической практике при различных заболеваниях, в том числе онкологических. Анкетирование проводилось среди пациентов с использованием опросников для детей и родителей соответственно — «Опросник по качеству жизни для детей», «Опросник по качеству жизни ребенка». Оценивались уровень физической активности, эмоциональное состояние, общение, уровень социализации в детском саду/школе по бальной системе [27, 28].

Анализ литературных данных по ХМЛ в педиатрической практике был выполнен с исполь-

зованием международных баз данных PubMed, ClinicalKey и Elibrary.

Клинический случай № 1

Мальчик 14 лет с неотягощенным анамнезом жизни, впервые обратился к врачу по месту жительства в связи с периодической тянущей болью в поясничной области слева при длительной статической нагрузке. Интенсивность боли пациент оценивал на 7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и спазмолитики для купирования боли не использовались. В поликлинике инициировано обследование, в клиническом анализе крови диагностированы тромбоцитопения 1 ст. ($104 \cdot 10^9/\text{л}$) и лейкоцитоз ($269 \cdot 10^9/\text{л}$). Пациент госпитализирован в стационар по месту жительства. Состояние было средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным, кожно-геморрагическим синдромом; обращала на себя внимание гепатоспленомегалия (печень + 1 см, селезенка + 3 см из-под реберной дуги). В гемограмме отмечалось нарастание тромбоцитопении до $48 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитоза до $292,4 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом лейкоцитарная формула была представлена зрелыми и созревающими формами, бласты составляли 8 %. Получал инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию. С подозрением на ХМЛ пациент госпитализирован в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет анемического и прогрессирующего кож-

но-геморрагического синдрома. В клиническом анализе имел место гиперлейкоцитоз (уровень лейкоцитов — $229 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула была представлена нейтрофильным лейкоцитозом с миелоцитарным сдвигом, отмечалась базофильно-эозинофильная ассоциация, уровень бластов составлял 6 %. В миелограмме уровень бластов составлял 4 %, отмечалось расширение гранулоцитарного ростка преимущественно за счет зрелых клеток, эритроцитарный и мегакариоцитарный ростки были сужены.

По результатам молекулярно-генетического исследования костного мозга обнаружен транскрипт *BCR-ABL p210* на 19.8 цикле ПЦР. На основании полученных данных установлен диагноз ХМЛ в фазе акселерации. Специфическая терапия ИТК первого поколения иматинибом в комбинации с гидроксикарбамидом инициирована на фоне стандартной сопроводительной терапии.

В первые сутки лечения у пациента отмечено нарастание грубой неврологической симптоматики в виде снижения фотореакции, альтернирующего расходящегося косоглазия, левосторонней гемиплегии, прогрессирующего нарушения сознания до сопора. По результатам МСКТ в правой лобной области диагностирована обширная внутримозговая гематома размерами 42 x 56 x 54 мм (объем ~60 мл) с небольшой зоной отека и умеренной компрессией переднего рога правого бокового желудочка и дислокацией мозговых структур (рис. 1А). В экстренном порядке была выполнена декомпрессионная краниоэктомия с расширяющей дурупластикой

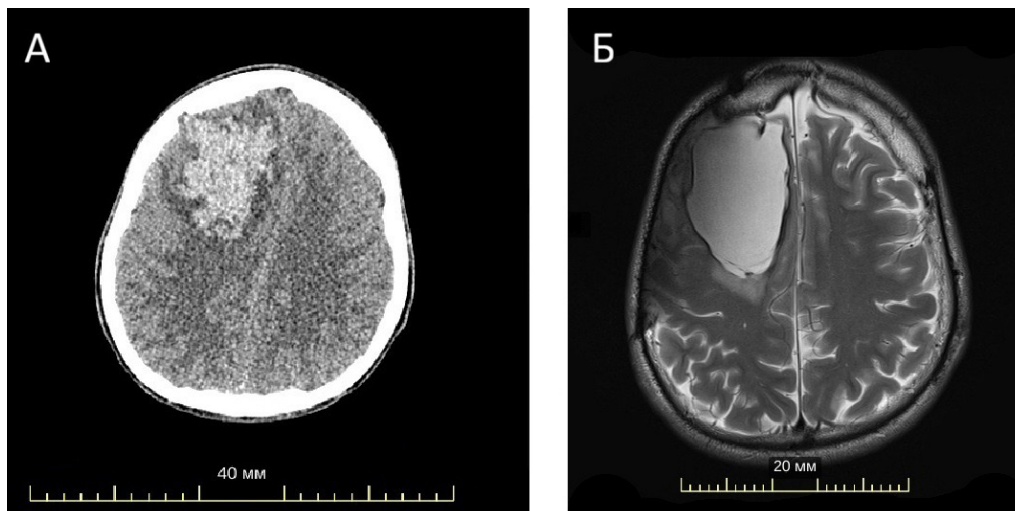


Рис. 1. А. МСКТ головного мозга. На снимке визуализируется внутримозговая гематома размерами 42 x 56 x 54 мм с небольшой зоной отека по периферии, умеренной компрессией переднего рога правого бокового желудочка, смещением срединных структур влево преимущественно в передних отделах до 8–10 мм. Боковые желудочки асимметричны, не расширены, III и IV желудочки без особенностей. Б. МРТ головного мозга (Ax T2 TSE). Порэнцефалическая киста лобной и теменной долей правого полушария

Fig. 1. A. Brain MSCT (Multislice Computed Tomography). The image demonstrates an intracerebral hematoma measuring 42 × 56 × 54 mm with a small peripheral edema zone, moderate compression of the anterior horn of the right lateral ventricle, and a leftward shift of midline structures predominantly in the anterior regions up to 8–10 mm. The lateral ventricles are asymmetrical but not dilated; the third and fourth ventricles are unremarkable. Б. Brain MRI (Axial T2 TSE sequence). Porencephalic cyst in the frontal and parietal lobes of the right cerebral hemisphere

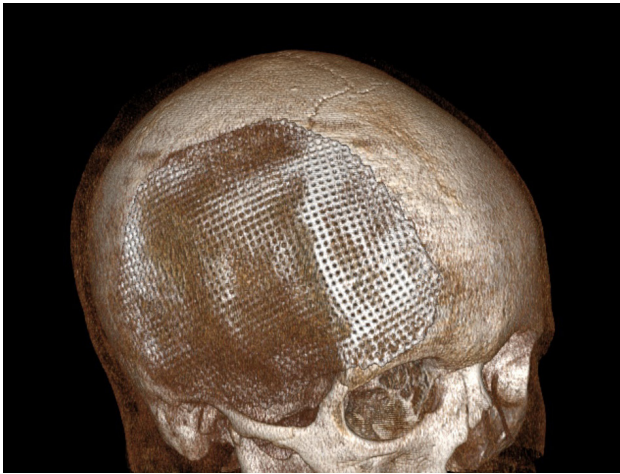


Рис. 2. 3D-реконструкция МСКТ черепа после закрытия дефекта костей свода черепа в правой лобно-теменно-затылочной области титановой пластиной

Fig. 2. 3D CT reconstruction of the skull after right frontoparietooccipital cranioplasty with a titanium mesh implant

в правой лобно-теменно-затылочной области. На шестые сутки удалена подкожная гематома. В послеоперационном периоде проводилась нейровегетативная блокада (тиопенталом натрия, дифенином, фентанилом), ИВЛ в течение 1 мес., нейропротективная (ипидакрином, амантадином) терапия и комбинированное противоопухолевое лечение с применением ИТК 1-го поколения и гидроксикарбамида. По тяжести состояния пациент являлся носителем трахеостомы, гастростомы.

На фоне специфической терапии наблюдалось постепенное снижение уровня лейкоцитов. Отмена гидроксикарбамида была выполнена после снижения лейкоцитов до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ с последующей монотерапией ИТК. Нормализация уровня лейкоцитов в периферической крови достигнута через 3 недели от дня инициации специфического лечения. Ассоциированным осложнением стала тромбоцитопения 4-й степени, что требовало временной редукции дозы иматиниба на 50 %. На фоне лечебных и реабилитационных мероприятий было достигнуто постепенное разрешение неврологических осложнений.

На 3-м мес. терапии иматинибом в редуцированной дозе (50–75 %) зафиксирован полный гематологический ответ. Уровень относительной экспрессии химерного гена составил 18,8 %, что, согласно критериям оценки ответа, являлось предупредительным [14]. Дальнейшая терапия ИТК была продолжена по месту жительства в амбулаторных условиях, после разрешения НЯ с переходом на терапевтическую дозу иматиниба. По результатам обследования на 8-м мес. (в более ранние сроки госпитализация была невозможна по семейным обстоятельствам) диагностировано сохранение относительной экспрессии химерного гена

BCR/ABL p210 на уровне 2,6 %, что соответствовало оптимальному ответу и не требовало модификации терапии [14].

В отдаленном периоде (9 мес. от начала терапии) в плановом порядке пациенту выполнено оперативное лечение по краниопластике дефекта костей свода черепа в правой лобно-теменно-затылочной области индивидуальной титановой пластиной (рис. 2).

Результаты обследования на 12-м мес. терапии свидетельствовали о сохранении полного гематологического ответа, при этом уровень относительной экспрессии химерного гена составлял 1,2 %, что расценивалось как возможная резистентность к ИТК, в связи с чем было принято решение о смене иматиниба на ИТК второго поколения — дазатиниб [14]. Молекулярно-генетическая диагностика не выявила мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, обуславливающих низкую чувствительность к ИТК. На фоне шести последующих месяцев терапии дазатинибом был достигнут оптимальный ответ (*BCR::ABL1* (IS) — 0,28 %) [14].

За период наблюдения пациента отмечены спонтанные кратковременные эпилептические приступы. По данным МРТ головного мозга, диагностирована ненатянутая порэнцефалическая киста лобной и теменной долей правого полушария как следствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу (рис. 1Б.) Данные электроэнцефалографии указывали на распространенные изменения с очагом пароксизмальной активности в височном отделе правого полушария. Выполнена коррекция противосудорожной терапии с эффектом, показаний к нейрохирургическому вмешательству не определено.

На период оценки статуса заболевания (три года на фоне терапии ИТК 1, 2) состояние ребенка соответствовало удовлетворительному. В неврологическом статусе сохранялась эпилепсия с простыми парциальными приступами с достижением ремиссии на фоне коррекции противосудорожной терапии. Применение ИТК2 продолжено в прежнем объеме с хорошей переносимостью.

Мальчик получает среднее профессиональное образование очно, не нуждается в специальных условиях обучения. Результаты анализа качества жизни представлены в табл. 3. По совокупности полученных данных пациент демонстрирует относительно хорошее качество жизни. По результатам оценки *proXu*-версии, отмечены заниженные показатели физической, ролевой и психосоциальной сфер жизни, что может быть обусловлено большей настороженностью родителя, трудностями в коммуникации с ребенком, а также переоценкой своих возможностей пациентом.

Таблица 3. Результаты оценки качества жизни пациентов согласно опроснику PedsQL 4.0 [27, 28]

Сфера жизни	Пациент 1	Родитель пациента 1	Пациент 2	Родитель пациента 2
Физическая	95	70	100	100
Эмоциональная	68,75	81,25	87,5	100
Социальная	100	100	100	100
Ролевая	83,3	66,6	83,3	100
Психосоциальная	84	82,6	90,2	100
Общее	86,7	79,46	92,7	100

Table 3. Quality of life assessment using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales [27, 28]

Life domain	Patient 1	Parent of Patient 1	Patient 2	Parent of Patient 2
Physical	95	70	100	100
Emotional	68.75	81.25	87.5	100
Social	100	100	100	100
School	83.3	66.6	83.3	100
Psychosocial	84	82.6	90.2	100
Total Score	86.7	79.46	92.7	100

Клинический случай № 2

Девочка с неотягощенной наследственностью и спокойным анамнезом жизни заболела в возрасте четырех лет. Первыми симптомами болезни в течение 1,5 мес. были слабость, повышенная утомляемость, периодические боли в животе, вздутие живота, а в течение последних 3 недель до обращения за медицинской помощью родители стали отмечать значимое увеличение живота в объеме. При первом визите к педиатру и контроле клинического анализа крови был диагностирован гиперлейкоцитоз (лейкоциты — $445 \cdot 10^9/\text{л}$) и анемия 2-й степени (гемоглобин — 95 г/л). В экстренном порядке больная была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

На момент поступления в гемограмме уровень гемоглобина составлял 61 г/л, тромбоцитов — $291 \cdot 10^9/\text{л}$, нарастал гиперлейкоцитоз ($598 \cdot 10^9/\text{л}$) с уровнем бластов — 2 %, лейкоцитарная формула была представлена преимущественно созревающими и зрелыми клетками. В биохимическом анализе крови имело место повышение уровня ЛДГ до 1232 Ед/л, показатели функции почек и уровень электролитов крови находились в пределах нормальных значений. По результатам клинического осмотра диагностирован анемический синдром, гепатоспленомегалия (печень + 2 см, селезенка + 17 см, нижний край селезенки находился в малом тазу), в остальном соматический статус был без особенностей.

На основании полученных данных обследования (гемограммы, миелограммы, молекулярно-генетического и цитогенетического исследования костного мозга) был верифицирован ХМЛ, хроническая фаза. У пациентки имел место позитивный транскрипт *BCR-ABL p210* на 27-м цикле ПЦР и слабо позитивный *BCR-ABL p190* на позднем 32-м цикле ПЦР. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило женский кариотип с реципрокной транслокацией между длинными плечами хромосом 9 и 22 (46, XX,t(9;22)(q34;q11). По данным литературы, частота коэкспрессии p190/p210 вариабельна и находится в пределах 5–100 % [26, 29, 30], может определяться фазой ХМЛ [30].

Противоопухолевое лечение с включением иматиниба в лечебной дозе и гидроксикарбамида на фоне стандартной сопроводительной терапии было инициировано в первые сутки верификации диагноза. С учетом гиперлейкоцитоза и ассоциированных рисков жизнеугрожающих осложнений [6] было принято решение о проведении циторедукции с применением аппаратного экстракорпорального лейкоцитафереза (ЭКЛ). На фоне специфической терапии в комбинации с ЭКЛ (n = 6) к восьмому дню у ребенка отмечалось двукратное уменьшение размеров селезенки, трехкратное снижение уровня лейкоцитов (лейкоциты — $152 \cdot 10^9/\text{л}$). Тем не менее, на девятый день лечения отмечено нарастание числа лейкоцитов в периферической крови за счет зрелых гранулоцитов до уровня $264 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень относительной экспрессии химерного гена *BCR-ABL Mbc* составлял 245 %, но, ввиду отсутствия первичных данных, динамику количественного

определения уровня транскрипта оценить было невозможно. Выполнен поиск мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, при этом таковых, имеющих достоверную диагностическую ценность и обуславливающих низкую чувствительность к ИТК, выявлено не было. Находкой было обнаружение минорного клона *BCR-ABL* с делецией 185bp (с.1086-1270del p. R362fs*21), патогенный потенциал которого, согласно литературным данным, остается неясным; тем не менее, обсуждается возможное влияние на чувствительность к иматинибу [31, 32].

Учитывая отрицательную динамику в виде нарастания числа лейкоцитов, а также сохранения размеров селезенки на фоне терапии ИТК1, принято решение о смене препарата на ИТК 2-го поколения дазатиниб в стандартной расчетной дозе. В течение 2 недель приема дазатиниба констатирована положительная динамика в виде уменьшения спленомегалии (до + 4 см из-под края реберной дуги), тенденция к нормализации показателей гемограммы (гемоглобин — 90 г/л, тромбоциты — $77 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $8 \cdot 10^9$ /л). В связи с достижением контроля над основным заболеванием и удовлетворительным статусом ребенка, продолжение терапии выполнялось в амбулаторных условиях по месту жительства. Через месяц от инициации дазатиниба зарегистрирована гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении 3-й степени, что потребовало редукции дозы препарата на 50 %.

Полный гематологический ответ в соответствии с международными критериями [14] у пациентки был достигнут через 2 мес. от инициации ИТК2. Уровень относительной экспрессии транскрипта химерного гена *BCR-ABL Mbcrt(9,22)p210* составил 58,5 % (со снижением в динамике), клон с делецией 185bp (с.1086-1270del p.R362fs*21) сохранялся. Принято решение об увеличении дозы дазатиниба до терапевтической с последующим контролем ответа через 3 мес.

При обследовании пациентки через 6 мес. от начала терапии отмечено дальнейшее снижение уровня относительной экспрессии химерного гена до 2,5 %. Полный ПЦО был зарегистрирован на 12-м мес. терапии с уровнем относительной экспрессии химерного гена 0,28 % [14]. БМО на момент публикации не был достигнут, планируется обследование пациентки на 15-м мес. терапии.

Качество жизни девочки через год на фоне терапии ИТК2 соответствует высокому (данные представлены в табл. 3), общий показатель оценки КЖ ребенком и ее папой согласно опроснику PedsQL 4.0 составили 92,7 и 100 соответственно [27, 28]. На фоне терапии ИТК2 ребенок ведет полноценную жизнь, родители не отмечают выраженного влияния заболевания на семью.

Обсуждение

ХМЛ является относительно редким миелопролиферативным заболеванием, преимущественно характерным для взрослых. Тем самым каждый случай ХМЛ у детей является уникальным событием, что определяет высокую актуальность представленных наблюдений.

Как правило, клиническое течение ХМЛ у детей и степень выраженности ассоциированных осложнений в дебюте имеют более агрессивный характер [5, 6]. Часто встречаются случаи выраженных ГЛ и спленомегалии, являясь факторами риска СОЛО и ряда других соматических осложнений, как, например, геморрагические, инфекционные, нарушение зрения, нарушение кровообращения, приапизм [19, 5, 6, 8]. Очевидно, что своевременная инициация сопроводительного, включающего массивную инфузионную терапию, коррекцию электролитных нарушений, уровня мочевой кислоты, и противоопухолевого лечения будет являться ключевым фактором исхода [6]. Сопоставляя наши наблюдения с литературными данными, мы отмечаем схожие закономерности; при этом во втором клиническом случае у пациентки более раннего возраста степень ГЛ и спленомегалии были выражены тяжелее. Принимая во внимание степень ГЛ, в обоих случаях применялась комбинированная терапия ИТК с гидроксикарбамидом, что соответствует международным рекомендациям [6], а также во втором клиническом случае — терапевтического лейкофереза с хорошей эффективностью [6].

Одним из наиболее редких и жизнеугрожающих вариантов осложнений является тяжелый геморрагический синдром; при этом точных факторов риска и причин его развития до настоящего времени не установлено. Возможности профилактики развития такового также ограничены заместительной гемотрансфузионной терапией в силу предполагаемого многофакторного генеза [1, 20, 21]. В первом клиническом случае мы акцентируем внимание на развитии спонтанного геморрагического инсульта, осложненного тяжелыми неврологическими нарушениями, что потребовало длительного комплексного лечения ребенка с участием многопрофильной команды специалистов с благоприятным исходом.

Стандартом лечения ХМЛ вне зависимости от возраста на сегодняшний день является применение ИТК [23, 31]; при этом верифицированный диагноз требует незамедлительной инициации терапии. Известной проблемой применения ИТК является развитие резистентности. Таковой феномен продемонстрирован нами в обоих клинических случаях, при этом во втором из них — на ранних сроках лечения, когда мы отметили стремительное нарастание лейкоцитоза и сохра-

нение спленомегалии с девятого дня терапии. Несмотря на отсутствие доказанных причин резистентности на основании поиска мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, был обнаружен минорный клон *BCR-ABL* с делецией 185bp (с.1086_1270del p.R362fs*21), который, как было

отмечено ранее, может влиять на связывание иматиниба, что, в свою очередь, способно приводить к развитию резистентности [32]. Замена иматиниба на дазатиниб в стандартной расчетной дозе определила достижение последующего терапевтического эффекта.

Таблица 4. Рекомендации по обследованию пациентов с ХМЛ [6, 11, 14, 22]

Метод диагностики	Рекомендуемые сроки
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой	До достижения и подтверждения ПГО — каждые 15 дней; далее — каждые 3 мес. или чаще по мере необходимости
Биохимический анализ крови	1-й мес. терапии — каждые 15 дней; 2-3-й мес. терапии — 1 раз в мес.; После 3-х мес. терапии — 1 раз в 3–6 мес. При необходимости мониторинга токсичности показан более частый контроль
Объективный осмотр с оценкой размеров печени и селезенки относительно нижнего края реберной дуги	При каждом осмотре врача
Аспириционная биопсия костного мозга и стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (не менее 20 метафаз)	1. На 3-м, 6-м и 12-м мес. терапии. В случае достижения ПГО на 3-м мес. и подтверждении на 6-м мес. — исследование на 12-м мес. может не выполняться. 2. В случае неудачи терапии по данным молекулярного мониторинга на любом этапе терапии. 3. При наличии ДХА высокого риска, выявленных в дебюте или в ходе терапии, в Ph ⁺ клетках целесообразен цитогенетический мониторинг не реже 1 раза в год. Если в ходе количественной ПЦР-РВ соотношение <i>BCR::ABL1/ABL1</i> составляет менее 1 % , выполнение цитогенетического исследования нецелесообразно
Молекулярное исследование в периферической крови (определение транскрипта <i>BCR::ABL</i>)	В дебюте заболевания, далее — каждые 3 мес. до достижения уровня <i>BCR-ABL1</i> ≤ 1 %; Далее каждые 3 мес. на протяжении двух лет; После двух лет терапии — один раз в 3–6 мес.
ЭКГ (QT-интервал)	1 раз в 3 мес.
Определение мутаций <i>BCR::ABL1</i>	В дебюте заболевания у больных с ФА или БК. При неудаче терапии первой или последующих линий ИТК. При переходе на другие ИТК или другие виды терапии

Примечания: ПГО — полный гематологический ответ; ПГО — полный цитогенетический ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз; ИТК — ингибитор тирозинкиназ.

Table 4. Recommended monitoring schedule for patients with CML [6, 11, 14, 22]

Monitoring Method	Recommended Frequency
Complete blood count with differential leukocyte count	Every 15 days until complete hematologic response (CHR) is confirmed; then every 3 months or as clinically indicated.
Biochemical blood test	Month 1: Every 15 days. Months 2–3: Monthly. After Month 3: Every 3-6 months. More frequent monitoring is indicated for toxicity management.
Physical exam (assessment of liver/spleen size relative to costal margin)	At every physician visit.
Bone marrow aspirate biopsy with conventional cytogenetics (≥ 20 metaphases)	1. Routine: At 3, 6, and 12 months of therapy. May be omitted at 12 months if complete cytogenetic response (CCyR) is achieved and confirmed at 3 and 6 months. 2. Therapeutic failure: Upon failure at any time based on molecular monitoring. 3. High-risk ACAs: If high-risk additional chromosomal abnormalities (ACAs) are present at diagnosis or arise during therapy, annual monitoring is advised. Note: Cytogenetic testing is generally not required if <i>BCR::ABL1</i> (IS) ≤ 1 % by quantitative PCR.
Quantitative RT-PCR for <i>BCR::ABL1</i> in peripheral blood	At diagnosis. Until MMR (<i>BCR::ABL1</i> ≤ 0.1 % IS): Every 3 months. For 2 years after MMR: Every 3 months, after 2 years of therapy, once every 3-6 months
ECG (QT interval)	Every 3 months
<i>BCR::ABL1</i> kinase domain mutation analysis	At diagnosis for patients in accelerated phase (AP) or blast crisis (BC). Upon failure or suboptimal response to first- or subsequent-line TKI therapy. Prior to switching to an alternative TKI or treatment modality.

Abbreviations: CHR, Complete Hematologic Response; CCyR, Complete Cytogenetic Response; ACA, Additional Chromosomal Abnormality; RT-PCR, Real-Time Polymerase Chain Reaction; AP, Acceleration Phase; BC, Blast Crisis; TKI, Tyrosine Kinase Inhibitor; MMR, major molecular response.

В первом случае модификация терапии на ИТК2 была выполнена на 12-м мес. приема иматиниба в связи с недостижением оптимального ответа, несмотря на отсутствие молекулярно-генетических детерминант резистентности. Выбранная тактика позволила добиться оптимального ответа на терапию [14].

Целями терапии ХМЛ для пациентов всех возрастов являются достижение ремиссии заболевания с максимально возможным сохранением качества жизни и снижением риска прогрессирования [12], что продемонстрировано в наших клинических случаях. Преимуществом применения ИТК является быстрое достижение ответа с низким профилем токсичности терапии, однако следует помнить о рисках развития резистентности, что определяет показания к проведению мониторинга статуса заболевания в декретированные сроки с использованием комбинированных методов диагностики (табл. 4) [6, 11, 14, 22].

Вопрос необходимой длительности применения ИТК остается дискуссионным, при этом период приема ИТК может достигать десятилетий, определяя вероятность развития НЯ, особенно у пациентов с дебютом ХМЛ в раннем возрасте, как правило имеющих дозозависимый эффект и купирующихся на фоне редукции дозы/отмены [6, 12]. За период наблюдения пациентов на фоне применения ИТК мы отмечали гематологическую токсичность, токсический дерматит, которые разрешались на фоне редукции доз и симптоматической терапии. На сегодняшний день показания к применению аллоТГСК значительно сужены, в нашем случае у обоих пациентов таковые не были определены.

КЖ пациентов с ХМЛ, принимая во внимание современные возможности терапии, имеет определяющее значение [34–36]. Применение ИТК позволяет достигать полноценной социализации пациентов и отсутствия негативного влияния на физическую, эмоциональную и психосоциальную сферы, что подтверждается нашими наблюдениями и результатами международных исследований [34–36].

Заключение

Уникальность ХМЛ у детей определяется низкой частотой встречаемости, многообразием клинических проявлений, рисками развития редких мультисистемных жизнеугрожающих осложнений, нередко требующих участия многопрофильной команды специалистов. Высокую значимость в аспектах исходов заболевания имеют своевременная верификация диагноза с применением современных методов молекулярно-генетической диагностики, определяющих

выбор терапевтической тактики. В основе лечения на сегодняшний день лежит использование ИТК, позволяющих достигать высокого качества жизни пациентов на фоне лечения. При этом реабилитация и мультисистемный мониторинг являются неотъемлемой частью оказания медицинской помощи указанной когорте пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participant.

Участие авторов

Лыгина Е. С. — сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме; Ступакова В. А. — сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Воробьева Л. А. — анализ научного материала, финальное одобрение текста рукописи, финальное одобрение текста рукописи;

Никитина И. Л. — научное редактирование, анализ научного материала, финальное одобрение текста рукописи; Диникина Ю. В. — разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lygina E.S.: Data collection, formal analysis, literature review, manuscript writing, preparation of references, and abstract drafting;

Stupakova V.A.: Data collection, formal analysis, literature review, manuscript writing, and final approval of the manuscript;

Vorobyeva L.A.: Formal analysis, and final approval of the manuscript;

Nikitina I.L.: Scientific editing, formal analysis, and final approval of the manuscript;

Dinikina Yu.V. Conceptualization and design of the article, formal analysis, and final approval of the manuscript;

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Suttorp M., Millot F., Sembill S., et al. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers* (Basel). 2021; 13(4): 798.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040798>.
- Athale U., Hijjiya N., Patterson B.C., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(9): e27827.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>.
- Giona F., Bianchi S. Update in childhood chronic myeloid leukemia. *Hemato*. 2022; 3(4): 718-730.-DOI: <https://doi.org/10.3390/hemato3040048>.
- Moschovi M., Kelaidi C. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: The achilles heel of oncogenesis and tyrosine kinase inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 7806.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22157806>.
- Бойченко Э.Г. Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21(1): 156-172.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172>. [Boychenko E.G. Two case reports of bilateral adrenal myelolipomas. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022; 21(1): 156-172.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172> (In Rus)].
- Patel A.A., Patel K.M., Jain A. Chronic myeloid leukemia in childhood: Review Article. *GCSMC J Med Sci*. 2013; 2(2): 5-8.-URL: <https://gcsmc.org/assets/pdf/journal/journal-1222/review-article/chronic-myeloid-leukemia-in-childhood201810051723075952430.pdf>.
- Meral Günes A., Millot F., Kalwak K., et al. Features and outcome of chronic myeloid leukemia at very young age: Data from the International Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28706.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28706>.
- Hijjiya N., Schultz K.R., Metzler M., et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127(4): 392-399.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667>.
- Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966-984.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
- Kreipe H.H., Schlegelberger B. Cytogenetics and genomics in CML and other myeloproliferative neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024; 37(2): 101552.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101552>.
- Athale U., Hijjiya N., Patterson B.C., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(9): e27827.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>.
- Carofiglio F., Lopalco A., Lopodota A., et al. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pediatric CML. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12): 4469.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21124469>.
- Behrens Y.L., Gaschler L., Nienhold R, et al. Somatic variant profiling in chronic phase pediatric chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024; 109(3): 942-947.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283800>.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network. 2025.-URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427>.
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872-884.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.
- Kantarjian H.M., Tefferi A. Classification of accelerated phase chronic myeloid leukemia in the era of the BCR: ABL1 tyrosine kinase inhibitors: A work in progress. *Am J Hematol*. 2023; 98(9): 1350-1353.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.27007>.
- Wang W., Cortes J.E., Tang G., et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016; 127(22): 2742-2750.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690230>.
- Jin M., Xuan C., Gao J., et al. Chronic myeloid leukemia extramedullary blast crisis presenting as central nervous system leukemia: A case report. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97(45): e13131.-DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013131>.
- Yahaoui A., Douichi I., Ouahabi N., et al. Pediatric chronic myeloid leukemia: a case report of a disease with a unique biology. *PAMJ Clinical Medicine*. 2024; 14: 41.-DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2024.14.41.42993>.
- AlGahtani F.H., Alshaman L., ElGohary G., et al. Bleeding diathesis as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A case series. *Cureus*. 2023; 15(4): e37201.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37201>.
- Ahmed A., Saeed S., Soliman D.S., et al. Hematoma or bleeding as initial presentation of chronic myeloid leukemia (CML): Review. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 12231-12232.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-160132>.
- Минздрав России. Клинические рекомендации: Хронический миелоидный лейкоз. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Chronic myeloid leukemia. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (In Rus)].
- Osman A.E.G., Deininger M.W. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021; 49: 100825.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825>.
- Sun J., Hu R., Han M., et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Int J Biol Sci*. 2024; 20(1): 175-181.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.86305>.
- Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: A CIBMTR cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(6): 1056-1064.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.015>.
- Ayatollahi H., Keramati M.R., Shirdel A., et al. BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(1): 65-70.-DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.1.65>.
- Королев Г.А., Пименова Е.С., Морозов Д.А. Применение опросника PedsQL 4.0 в оценке качества жизни детей с нарушениями дефекации, оперированных по поводу врожденных пороков развития. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 12(2): 177-86.-DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1010>. [Korolev G.A., Pimenova E.S., Morozov D.A. Application of

- the PedsQL 4.0 questionnaire in assessing the quality of life of children with defecation disorders after surgical treatment of congenital malformations. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022; 12(2): 177–86.-DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1010> (In Rus)].
28. Varni J.W., Burwinkle T.M., Seid M., Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003; 3(6): 329-341.-DOI: [https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2003\)003%3C0329:tpaapp%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003%3C0329:tpaapp%3E2.0.co;2).
 29. Arana-Trejo R.M., Ruíz Sánchez E., Ignacio-Ibarra G., et al. BCR/ABL p210, p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Clin Lab Haematol*. 2002; 24(3): 145-150.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2002.00413.x>.
 30. van Rhee F., Hochhaus A., Lin F., et al. p190 BCR-ABL mRNA is expressed at low levels in p210-positive chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemias. *Blood*. 1996; 87(12): 5213-5217.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V87.12.5213.bloodjournal87125213>.
 31. Hijiya N., Suttrop M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019; 133(22): 2374-2384.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2018882233>.
 32. Deshpande P.A., Padmawar G.B., Ekbote V.S. A novel in-frame 231bp deletion mutation in ABL1 kinase activation loop. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2019; 40: 141-3.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_221_17.
 33. Patkar N., Ghodke K., Joshi S., et al. Characteristics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia from India: not just missense mutations but insertions and deletions are also associated with TKI resistance. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(11): 2653-2660.-DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1157868>.
 34. Ионова Т.И., Никитин Т.П., Ломаиа Е.Г., et al. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. *Онкогематология*. 2015; 10(3): 18-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27>. [Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G., et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. *Oncohematology*. 2015; 10(3): 18-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27> (In Rus)].
 35. Schoenbeck K.L., Flynn K.E. Health-related quality of life of patients with chronic myeloid leukemia as measured by patient-reported outcomes: Current state and future directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021; 16(6): 491-499.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00656-y>.
 36. Flynn K.E., Atallah E. Quality of life and long-term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11(2): 80-85.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0306-5>.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Елена Сергеевна Лыгина / Elena S. Lygina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9716>.
 Виктория Алексеевна Ступакова / Viktoria A. Stupakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5948-3752>.
 Людмила Анатольевна Воробьева / Ludmila A. Vorobyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3020-5941>.
 Ирина Леоровна Никитина / Irina L. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>.
 Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

