

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-23-33

Транзиторный аномальный миелопоэз, миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз у детей с синдромом Дауна

З.А. Абашидзе, И.И. Калинина, Л.А. Хачатрян, М.С. Васильева, М.В. Гаськова, Е.А. Зеркаленкова, А.Н. Казакова, Ю.В. Ольшанская, Е.В. Михайлова, А.М. Попов, К.А. Воронин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Миелоидные неоплазии, ассоциированные с синдромом Дауна (СД), представлены транзиторным аномальным миелопоэзом, острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), миелодиспластическим синдромом. Транзиторный аномальный миелопоэз – это транзиторный клональный миелопролиферативный синдром, характеризующийся повышенным количеством бластных клеток в периферической крови, наиболее часто морфологически и иммунофенотипически относящихся к мегакариобластам, а также выявлением приобретенной мутации в гене *GATA1*. Данный синдром встречается в периоде новорожденности и до 6 месяцев. Дети с СД имеют аномально высокий риск развития гемобластозов. Частота встречаемости ОМЛ у них в 150–400 раз выше, чем у детей без СД. При проведении химиотерапии сниженной интенсивности показатели выживаемости и прогноз у детей с ОМЛ и СД (ОМЛ-СД) значительно выше, чем у детей с ОМЛ без СД и составляют: общая выживаемость от 84 до 90%, бессобытийная выживаемость до 89%. В то же время стандартная интенсивная химиотерапия (с высокими дозами антрациклинов и интенсивным таймингом индукции) ассоциирована у этих пациентов с высокой токсичностью и значительной смертностью в результате инфекционных осложнений. Результаты лечения пациентов с ОМЛ-СД в России не превышают 66%, что значительно ниже данных международных исследовательских групп. Необходимы стандартизация терапии ОМЛ-СД в России, внедрение единого протокола лечения с редукцией доз химиотерапевтических агентов и единых стандартов сопроводительной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Ключевые слова: транзиторный аномальный миелопоэз, миелоидный лейкоз, трисомия хромосомы 21, ген *GATA1*, прогноз

Абашидзе З.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 23–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-23-33

Transient abnormal myelopoiesis, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children with Down syndrome

Z.A. Abashidze, I.I. Kalinina, L.A. Khachatryan, M.S. Vasilieva, M.V. Gaskova, E.A. Zerkalenskova, A.N. Kazakova, Yu.V. Olshanskaya, E.V. Mikhailova, A.M. Popov, K.A. Voronin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Myeloid neoplasms associated with Down syndrome (DS) are represented by transient abnormal myelopoiesis, acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome. Transient abnormal myelopoiesis is a clonal myeloproliferative syndrome characterized by an increased number of blast cells in the peripheral blood, morphologically and immunophenotypically most commonly related to megakaryoblasts, and the presence of an acquired mutation in the *GATA1* gene. This syndrome occurs in infants up to 6 months of age. Children with DS have an abnormally high risk of developing hematological malignancies. The incidence of AML in these patients is 150–400 times higher than in children without DS. Survival rates and prognosis in children with AML and DS (AML-DS) treated with reduced-intensity chemotherapy are significantly higher than in children without DS: the overall survival ranges from 84% to 90% and the event-free survival is up to 89%. At the same time, standard intensive chemotherapy (with high-dose anthracyclines and intensive timing of induction) is associated in these patients with high toxicity and significant mortality due to infectious complications. Treatment outcomes in patients with AML-DS in Russia do not exceed 66%, which is significantly lower than those achieved by international cancer research groups. There is a need for standardization of therapy for AML-DS in Russia and introduction of a uniform treatment protocol with reduced chemotherapy doses and common standards of supportive care as well as prophylaxis and treatment of infectious complications. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia.

Key words: transient abnormal myelopoiesis, myeloid leukemia, trisomy 21, *GATA1* gene, prognosis

Abashidze Z.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 23–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-23-33

Синдром Дауна (СД) – одна из самых распространенных генетических аномалий, характеризующаяся наличием дополнительной копии 21-й хромосомы в кариотипе. Синдром получил свое название в честь английского врача Джона Дауна, впервые описавшего его в 1866 г., и характеризу-

ется особым внешним видом (монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, плоская переносица, небольшие ушные раковины, широко расставленные глаза, брахицефалия, плоский затылок, аркообразное небо, зубные аномалии, недоразвитие нижней челюсти, открытый рот, большой высунутый

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 13.11.2024

Принята к печати 25.11.2024



EDN: BWVYXM

Контактная информация:

Абашидзе Залина Ахмедовна, врач-гематолог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zalina.abashidze@dgoi.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 13.11.2024

Accepted 25.11.2024

Correspondence:

Zalina A. Abashidze, a hematologist of Hematology/Oncology Isolation Unit at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: zalina.abashidze@dgoi.ru

язык; диспропорция туловища и конечностей – короткие конечности и шея с кожной складкой, брахимезофалангия, клинодактилия, четырехпальцевая борозда на кисти – «обезьянья складка»), высокой частотой пороков развития, наиболее частыми из которых являются врожденные пороки сердца, аномалии роста, офтальмологические нарушения, эндокринопатии, а также умственной отсталостью. Частота встречаемости данного синдрома в мире составляет 1 случай на 900 новорожденных. Несмотря на то, что у данной категории детей имеется более высокий риск развития злокачественных опухолей [1, 2], заболеваемость солидными новообразованиями значительно ниже, чем в популяции без СД. В то же время дети с СД имеют аномально высокий риск развития гемобластозов [1]. Частота острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (в особенности В-клеточного) у них в 30 раз выше, чем у детей без СД, а частота острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) – в 150–400 раз выше. Высокий риск развития лейкозов был подтвержден различными исследовательскими группами, включая регистры датской, финской и английской групп пациентов с СД, а также данными недавнего крупного исследования, проведенного в Северной Америке [2–5].

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов с ОЛЛ и СД не превышают 75% и 61% соответственно [6, 7].

При проведении химиотерапии сниженной интенсивности показатели выживаемости и прогноз у детей с ОМЛ и СД (ОМЛ-СД) значительно выше, чем у детей без СД, и составляют: ОВ от 84 до 90%, БСВ до 89% [5, 8]. В то же время стандартная интенсивная химиотерапия (с высокими дозами антрациклинов и интенсивным таймингом индукции) ассоциирована у этих пациентов с высокой токсичностью и значительной смертностью в результате инфекционных осложнений.

В данной статье представлен литературный обзор данных о детях с СД и миелоидными неоплазиями, а также анализ результатов собственного исследования.

Нозологические формы

Миелоидные неоплазии, ассоциированные с СД, вследствие своих уникальных клинико-биологических признаков занимают отдельное место в классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. и представлены транзиторным аномальным миелопоэзом (ТАМ) и ОМЛ [9]. Также необходимо отметить, что у данной категории пациентов выделяют еще одну нозологию – миелодиспластический синдром (МДС), который характеризуется цитопенией и дисплазией в одной клеточной линии или более и представлен двумя формами: МДС с низким количе-

ством бластных клеток (менее 5% в костном мозге, менее 2% в периферической крови), который, в свою очередь, подразделяется на гипоклеточный и неуточненный варианты, и МДС с избытком бластов (5–19% в костном мозге, 2–19% в периферической крови).

Транзиторный аномальный миелопоэз

Определение

ТАМ (транзиторное миелопролиферативное расстройство, транзиторная лейкемия) – это транзиторный клональный миелопролиферативный синдром, характеризующийся повышенным количеством бластных клеток в периферической крови, наиболее часто морфологически и иммунофенотипически относящихся к мегакариобластам, а также выявлением соматической мутации в гене *GATA1*. Данный синдром встречается в периоде новорожденности и до 6 месяцев. Частота выявления ТАМ у пациентов с СД варьирует от 5 до 30% [1, 10]. В 80% случаев ТАМ спонтанно разрешается в течение нескольких недель или месяцев с момента диагностики. Однако в 20–30% случаев ТАМ может эволюционировать в ОМЛ [1, 10–12].

Клинические проявления

Данный синдром иногда может выявляться внутриутробно и приводить к гибели плода или смерти в периоде новорожденности. Клинические проявления ТАМ могут быть различны: от бессимптомных изменений в гемограмме (определяемых при проведении скринингового анализа крови) до тяжелой диссеминированной лейкемической инфильтрации органов. Клинически выраженный ТАМ развивается у 10–30% пациентов [10–12]. Клинические проявления неспецифичны, наиболее частыми из них являются гепатоспленомегалия, желтуха, сыпь, перикардальный/плевральный выпот, асцит, почечная недостаточность, гематологические нарушения (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нейтрофилез, тромбоцитопения). У некоторых пациентов отмечаются эозинофилия, базофилия, анемия и коагулопатия [12, 13].

Диагноз устанавливается на основании клинической картины, повышенного количества бластных клеток в крови более 10% и наличия мутации в гене *GATA1*. В то же время у 20% новорожденных можно обнаружить небольшое количество бластных клеток в периферической крови при отсутствии клинических и других гематологических проявлений – это так называемый молчаливый ТАМ [12, 13].

В 15–20% случаев ТАМ может иметь тяжелое жизнеугрожающее течение [10–12].

Любой дебют заболевания после 6 месяцев жизни не может трактоваться как ТАМ [1, 10].

Патогенез

В основе патогенеза ТАМ лежит двухступенчатый механизм. Первым событием является трисомия 21-й хромосомы, которая ответственна за экспансию эритромегакариоцитарных клеток-предшественников и мегакариоцитов в печени плода и повышение их пролиферативной активности. В дальнейшем в печени происходит второе событие – бластные клетки с трисомией 21-й хромосомы приобретают мутацию в гене *GATA1*, в результате чего происходит накопление малодифференцированных предшественников мегакариоцитов и развитие клинической картины ТАМ [11, 12, 14].

Ген *GATA1* играет важную роль в дифференцировке мегакариоцитов и активации специфических рецепторов. Мутации в гене *GATA1* обнаруживаются во 2-м, реже в 3-м экзоне и представляют собой транкрирующие варианты с образованием преждевременного стоп-кодона, что приводит к синтезу укороченного белка *GATA1s* [8, 14]. Укороченный белок имеет сниженную активность в отношении дифференцировки мегакариоцитов. Мутации в гене *GATA1* встречаются у 30% новорожденных с СД и практически во всех случаях развития ТАМ и ОМЛ-СД [15, 16].

Терапия

Проведение терапии необходимо в случае тяжелого жизнеугрожающего течения ТАМ. Как правило, применяют низкие дозы цитарабина от 0,5 до 2 мг/кг от 4 до 10 дней. Несвоевременно начатая терапия или ее отсутствие могут приводить в 15% случаев к развитию летальных исходов, главным образом от печеночной и мультиорганной недостаточности [17–20].

Учитывая многообразие форм ТАМ, всем пациентам с СД рекомендован следующий алгоритм обследования [10]:

- проведение общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы в целях выявления повышенного количества бластных клеток;
- проведение тщательного клинического осмотра в целях выявления клинических проявлений ТАМ;
- при обнаружении повышенного количества бластных клеток в периферической крови (> 10%) и/или клинических признаков ТАМ необходимо:
 - определить наличие тяжелых жизнеугрожающих симптомов, к которым относятся лейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$, повышение конъюгированного билирубина более 83 мкмоль/л, выраженная гепатоспленомегалия, водянка плода, наличие плеврального/перикардального выпота, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
 - определить мутацию в гене *GATA1*;

- при наличии тяжелых жизнеугрожающих симптомов необходимо начать терапию низкими дозами цитарабина;

- при отсутствии тяжелой симптоматики, даже при наличии повышенного количества бластных клеток и мутации в гене *GATA1* – мониторинг до восстановления показателей кроветворения и последующее динамическое наблюдение в течение 5 лет ввиду риска развития ОМЛ.

Острый миелоидный лейкоз

В 20% случаев после спонтанной регрессии ТАМ эволюционирует в ОМЛ [1, 5, 8]. Лейкоз развивается из того же клона, что и предшествующий ТАМ, так как в обоих случаях обнаруживается аналогичная мутация в гене *GATA1*. Но важно отметить, что наличие трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1* недостаточно для развития лейкоза. Для развития лейкоза необходимо третье событие – появление еще одной мутации. В преобладающем большинстве это мутации в генах-компонентах когезинового комплекса (*STAG2*, *RAD21*, *CTCF*), в генах эпигенетической регуляции (*EZH2*, *SUZ12*), а также в генах сигнальных путей, таких как *RAS*, *JAK-STAT* [8, 21, 22].

ОМЛ у детей с СД обладает рядом характерных особенностей. В 80% случаев он имеет морфологические и иммунофенотипические черты острого мегакариобластного лейкоза (M7-вариант по FAB-классификации). Морфологически часто визуализируется клазматоз цитоплазмы бластных клеток, выявляются положительные неспецифическая эстераза и PAS-реакция в виде гранул в отростках цитоплазмы и тромбоцитах [5, 23].

Имунофенотипически бластные клетки имеют более низкий процент экспрессии мегакариоцитарных маркеров CD61, CD41 и маркера CD2, а также более высокий процент экспрессии CD7, CD13 и CD33 в сравнении с пациентами с острым мегакариобластным лейкозом без СД [24].

Манифестация ОМЛ у детей с СД, как правило, приходится на первые 5 лет жизни с пиком заболеваемости в 2–4 года [1, 5]. Дети с ОМЛ-СД имеют лучшие результаты лечения и более высокие показатели выживаемости, чем дети с ОМЛ без СД. При проведении химиотерапии сниженной интенсивности вероятность излечения ОМЛ составляет 80% и более [1, 5, 8]. В то же время стандартная интенсивная химиотерапия сопряжена у таких пациентов с высоким риском развития неблагоприятных токсических реакций и высокой смертностью от инфекционных осложнений.

Объяснением лучших результатов терапии пациентов с ОМЛ-СД является повышенная чувствительность к химиотерапии. Еще в 1996 г.

Американским сообществом гематологов были представлены результаты исследования, согласно которым миелобласты у детей с ОМЛ-СД примерно в 10 раз более чувствительны к цитарабину после инкубации с препаратом в течение 72 ч, чем миелобласты у детей с ОМЛ без СД [25]. В свою очередь, образование активного метаболита цитарабина – арабинозил цитозина трифосфата – в миелобластах пациентов с СД оказалось значительно выше по сравнению с пациентами без СД [26].

В дальнейшем было обнаружено, что бластные клетки пациентов с ОМЛ-СД существенно более чувствительны к цитарабину, доксорубину, этопозиду и 6-тиогуанину по сравнению с клетками пациентов с ОМЛ без СД и с ОЛЛ и СД [27].

До 1996 г. пациентам с ОМЛ-СД проводилась та же терапия, что и в группе без СД. Ранние исследования продемонстрировали плохую переносимость интенсивного тайминга и частое развитие осложнений, как токсических, так и инфекционных. С 1988 по 1995 г. 5-летняя ОВ составляла 47%. С 1996 г. показатели ОВ увеличились до 75% после внедрения протоколов со сниженной интенсивностью.

В относительно недавнем международном мультицентровом исследовании ML-DS 2006 (2006–2015 гг.) проведен анализ результатов терапии 170 пациентов с ОМЛ-СД. Медиана возраста составила 1 год и 6 месяцев, а медиана наблюдения – 4 года. По сравнению с исторической контрольной группой (протокол из исследования AML-BFM 98) интенсивность терапии была снижена за счет уменьшения кумулятивной дозы этопозиды с 950 до 450 мг/м², сокращения количества люмбальных пункций с 11 до 4, отмены поддерживающей терапии. После проведенной терапии полной ремиссии достигли 85% пациентов, рецидив был отмечен у 5%, умерли 9 пациентов. Несмотря на редукцию химиотерапии, показатели ОВ и БСВ составили 89% и 87% соответственно, а кумулятивный риск рецидива/рефрактерности – 6%. Данные результаты оказались схожими с контрольной группой – BFM 98. Смертность, ассоциированная с терапией, в исследуемой группе составила 2,9% против 5% в группе исторического контроля. Частота тяжелых инфекционных осложнений также в исследовании ML-DS-2006, осно-

ванном на применении низких доз химиопрепаратов, была снижена практически вдвое [28].

Подобные результаты были представлены в исследовании Т. Тага и соавт., опубликованном в 2016 г., в котором зарегистрированы 72 пациента с ОМЛ-СД, получившие терапию сниженной интенсивности. После первого курса индукции ремиссии достигли 69 из 72 пациентов. Трехлетняя ОВ и БСВ составили 87,5% и 83% соответственно [29].

Опубликованные данные различных других исследовательских групп демонстрируют также высокие показатели выживаемости у пациентов с ОМЛ-СД при проведении химиотерапии сниженной интенсивности. Пятилетняя ОВ составляет от 84 до 90%, БСВ – от 79 до 89% (таблица 1) [28–30].

Миелодиспластический синдром

Данные многолетней мировой клинической практики свидетельствуют о том, что МДС у пациентов с СД практически в 100% случаев в период от нескольких месяцев до нескольких лет трансформируется в ОМЛ [1, 5]. В связи с этим совершенно оправдана и целесообразна тактика проведения таким пациентам химиотерапии, аналогичной той, которую получают дети с ОМЛ-СД. Эффективность раннего назначения терапии продемонстрирована в исследовании японских коллег S. Kojima и соавт. с достижением ремиссии в 100% случаев [31]. Аналогичные результаты были получены в крупном исследовании группы COG, в рамках которого проанализированы 70 пациентов с МДС-СД, 5-летняя ОВ и БСВ составили около 94% [32].

Рецидивы и рефрактерные формы

Частота рецидивов у пациентов с ОМЛ-СД крайне низка и составляет от 1,5 до 6% [1, 8]. Однако при возникновении рецидива или при рефрактерном течении заболевания терапевтические опции весьма ограничены, а показатели выживаемости крайне неудовлетворительные. Так, в исследовании, представленном Т. Тага и соавт., в которое были включены 26 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением заболевания, 3-летняя ОВ составила 26% [33]. Схожие данные получены Центром международных исследований трансплантации костного

Таблица 1
Результаты терапии пациентов с ОМЛ-СД различных исследовательских групп

Table 1
Treatment results of patients with acute myeloid leukemia (AML) associated with Down syndrome (DS) in different study groups

Исследование Study	Период, годы Time period, years	Число пациентов Number of patients	Даунорубин, мг/м ² Daunorubicin, mg/m ²	Цитозар, мг/м ² Cytosar, mg/m ²	Этопозид, мг/м ² Etoposide, mg/m ²	Летальность, ассоциированная с терапией, % Mortality associated with treatment, %	Пятилетняя ОВ, % Five-year overall survival (OS), %	Пятилетняя БСВ, % Five-year event- free survival (EFS), %
ML-DS-06	2006–2015	170	240	27 400	450	2,9	89	87
AML-BFM 98	1998–2003	204	240	29 400	950	5,0	90	89
COG A2971	1999–2003	132	320	27 200	0	2,3	84	79
JPLSG D05	2008–2010	72	250	3500	1350	1,4	88	83

мозга, протоколом исследования охвачены 28 пациентов с СД, средний возраст на момент трансплантации составил 3 года, 3-летняя ОВ – всего 19% [34].

Результаты терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом и синдромом Дауна в рамках мультицентрового протокола ОМЛ-MRD-2018 с 2018 по 2023 г.

Пациенты

В анализ включены 100 пациентов, получавших терапию в 40 клиниках страны с 2018 по 2023 г. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1,3, медиана возраста – 1 год и 8 месяцев. Медиана наблюдения за пациентами – 2 года. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Методы исследования

- Имунофенотипирование выполнялось методом многоцветной проточной цитометрии с использованием наборов стандартных антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам [35].

- Кариотипирование клеток костного мозга проводили методом G-banding после краткосрочного культивирования по стандартной методике [36].

- Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с коммерческими ДНК-зондами для определения стратифицирующих хромосомных перестроек при ОМЛ [36].

- Для определения мутаций в гене *GATA1* применяли секвенирование по Сэнгеру, фрагментный анализ; при низком содержании опухолевых клеток в материале костного мозга (< 10%) для выявления мутации в гене *GATA1* лейкоэмическая популяция предварительно выделялась при помощи проточной сортировки клеток [37].

- Для обнаружения небольших клонов с мутацией в гене *GATA1* (< 10%) использовали высокочувствительный метод секвенирования нового поколения с таргетной панелью Human Myeloid Neoplasms (Qiagen, ФРГ).

- Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией с мультиплексными системами праймеров и TaqMan-проб [36].

Статистический анализ

В качестве базы данных использовалось программное обеспечение Redcap v9.5.22. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и R 4.0.2. ОВ и БСВ рассчитаны по методу Каплана–Майера [38]. Для пациентов с ТАМ расчет ОВ и БСВ производился от даты рождения, для пациентов с МДС/ОМЛ – от даты

установления диагноза. Событиями для ТАМ являлись трансформация в МДС/ОМЛ или смерть, для МДС/ОМЛ – первичная рефрактерность, рецидив, вторая опухоль, смерть до ремиссии, смерть в ремиссии. Для количественных данных определяли медиану, а также максимальное и минимальное значения. Для качественных величин считали частоту (%).

Результаты

У 27 из 100 пациентов с СД выявлен ТАМ, у 64 – ОМЛ, у 13 – МДС (рисунки 1). Дети с ОМЛ-СД составили 15% среди всех ОМЛ, включенных в протокол, исключая пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Следует отметить, что в течение последних 4 лет отмечен значительный рост регистрации пациентов с ТАМ, что, вероятно, обусловлено большей осведомленностью о данном заболевании врачей-педиатров и улучшением диагностики.

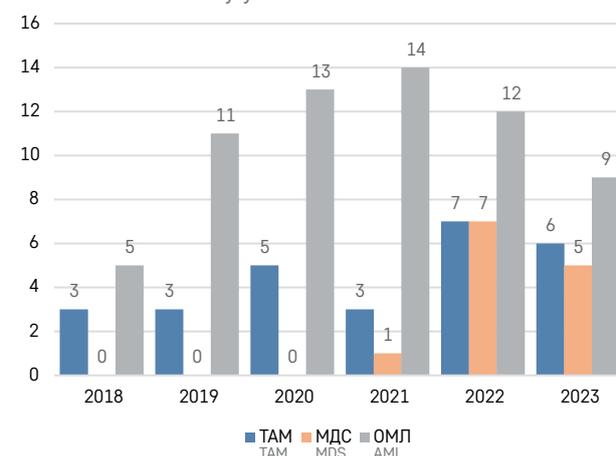
Пациенты с транзиторным аномальным миелопоэзом

Соотношение мальчики:девочки составило 1:1,25. Медиана возраста на момент выявления первых клинических проявлений – 14 дней. Самочувствие у большинства пациентов не страдало, как правило, изменения в анализах крови носили характер случайных находок при проведении скрининговых исследований. Клинически выраженный ТАМ отмечался у 7 пациентов. В качестве ведущих клинических проявлений выступали кожный, геморрагический синдромы и желтуха. Гиперлейкоцитоз зарегистрирован у 10 (37%) пациентов. У 23 (85%) детей наблюдалось повышение бластных клеток в крови более 10% (таблица 2).

Всем пациентам было проведено стандартное кариотипирование клеток костного мозга, во всех

Рисунок 1
Распределение пациентов с ТАМ/ОМЛ/МДС в Российской Федерации по годам

Figure 1
The distribution of patients with transient abnormal myelopoiesis (TAM)/AML/myelodysplastic syndrome (MDS) in the Russian Federation by years



случаях (100%) подтверждена трисомия 21-й хромосомы. Мутация в гене *GATA1* обнаружена практически у всех пациентов (85%). Отсутствие мутации в гене *GATA1* может быть обусловлено недостаточной чувствительностью используемых методов исследования и/или низким содержанием опухолевых клеток в образце костного мозга.

В связи с тяжелым клинически выраженным течением 5 (19%) из 27 детей получили специфическую терапию, из них 3 – низкими дозами цитозара, 1 – монотерапию 6-меркаптопурином, у 1 ребенка выполнены блоки комбинированной химиотерапии цитозаром и даунорубицином по схеме «5 + 2».

У 21 (78%) из 27 детей отмечено разрешение ТАМ, из них у 17 (81%) произошла спонтанная ремиссия. Также достигнута регрессия синдрома у 4 (19%) пациентов, получавших терапию низкими дозами цитозара. У 5 детей после разрешения ТАМ в

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ТАМ ($n = 27$)

Table 2

Clinical characteristics of the patients with TAM ($n = 27$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста Median age	14 дней (1 день – 3,5 месяца) 14 days (1 day – 3.5 months)
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	12 (44)
Девочки, n (%) Girls, n (%)	15 (56)
Гепатомегалия, n (%) Hepatomegaly, n (%)	11 (41)
Спленомегалия, n (%) Splenomegaly, n (%)	12 (44)
Желтуха, n (%) Jaundice, n (%)	5 (19)
Выпоты (асцит/плевральный/ перикардиальный), n (%) Effusions (ascites/pleural/pericardial), n (%)	1 (4)
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, n (%) Disseminated intravascular coagulation, n (%)	1 (4)
Кожный геморрагический синдром, n (%) Cutaneous hemorrhagic syndrome, n (%)	8 (30)
Инициальный лейкоцитоз, n (%): Initial leukocytosis, n (%):	
< $50 \times 10^9/\text{л}$ < $50 \times 10^9/\text{L}$	17 (63)
$50-100 \times 10^9/\text{л}$ $50-100 \times 10^9/\text{L}$	2 (7)
$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$	8 (30)
Количество бластных клеток в крови > 10%, n (%) The number of blast cells in the blood > 10%, n (%)	23 (85)
Трисомия 21-й хромосомы, n (%) Trisomy of chromosome 21, n (%)	27 (100)
<i>GATA1</i> ^{mut} , n (%)	23 (85)
<i>GATA1</i> ^{wt} , n (%)	4 (15): 3 – не обнаружена 1 – мало бластных клеток 4 (15): 3 – not detected 1 – a few blast cells

Примечание. *GATA1*^{mut} – наличие мутации в гене *GATA1*; *GATA1*^{wt} – отсутствие мутации в гене *GATA1*.

Note. *GATA1*^{mut} – a mutation in the *GATA1* gene; *GATA1*^{wt} – the absence of a mutation in the *GATA1* gene.

последующем развился ОМЛ. Медиана наблюдения за пациентами составила 1,5 года, живы 17 пациентов, умерли 9, из них 6 пациентам требовалось проведение специфической терапии, которая не была осуществлена. У 5 детей причиной летального исхода послужил сепсис, возникший до начала лечения, 1 пациент умер от терминальной печеночной недостаточности, 2 – от прогрессии ОМЛ, 1 ребенок погиб в результате автокатастрофы; 1 пациент выбыл из исследования (потеря из-под наблюдения). Таким образом, показатели ОВ и БСВ на медиану времени наблюдения составили 64% (95% доверительный интервал (ДИ) 47–89) и 52% (95% ДИ 34–78) соответственно (рисунком 2).

Результаты терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом/острым миелоидным лейкозом и синдромом Дауна

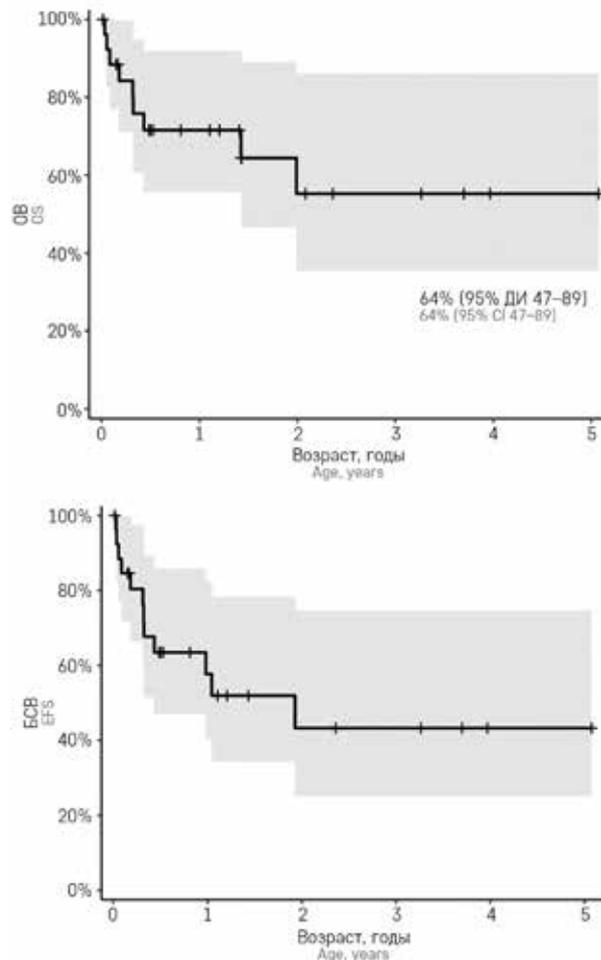
В исследуемую группу были включены 64 пациента с ОМЛ-СД и 13 – с МДС. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1,3, медиана возраста – 1 год и 11 месяцев. Ни у одного пациента не были выяв-

Рисунок 2

Показатели полуторагодовой ОВ и БСВ у пациентов с ТАМ

Figure 2

The 1.5-year OS and EFS rates in the patients with TAM



лены симптомы поражения центральной нервной системы и признаки экстрамедуллярного поражения. У 5 детей отмечался гиперлейкоцитоз (минимально $55 \times 10^9/\text{л}$, максимально $127 \times 10^9/\text{л}$) (таблица 3). Гепатомегалия зарегистрирована у 23 (30%) пациентов, спленомегалия – у 30 (39%). Больше чем у половины пациентов – 40 (62%) – был диагностирован М7-вариант по FAB-классификации, М2-вариант выявлен у 3 (5%) детей. У 21 (33%) пациента морфологически диагноз соответствовал М7-варианту, но ввиду недостаточной экспрессии мегакариоцитарных маркеров диагноз определен как Мх-вариант по FAB-классификации (рисунок 3).

Цитогенетический и молекулярно-генетический анализ

Мутации в гене *GATA1* обнаружены у 62 (86%) пациентов из 72; 5 пациентам исследование не было проведено ввиду отсутствия материала. В 35% случаев ($n = 27$) выявлена изолированная трисомия 21-й хромосомы без каких-либо дополнительных хромосомных aberrаций. Клональные хромосомные перестройки в 17% случаев ($n = 13$) были представлены комплексным кариотипом, в 5% ($n = 4$) – трисомией 8, в 4% ($n = 3$) – моносомией/делецией 7, в 1% ($n = 1$) – перестройкой гена *KMT2A*. У 19 (25%) пациентов обнаружены другие нерекуррентные хромосомные aberrации (рисунок 4А, Б).

Высокопроизводительное секвенирование для поиска дополнительных генетических мутаций было проведено 23 пациентам. Самым частым дополнительным событием были мутации в генах *JAK1*, *JAK2* и *JAK3* – у 7 (30%) пациентов и мутации в генах когезино-

вого комплекса *RAD21*, *STAG2*, *SMC3* и *CTCF* – у 7 (30%). Вторыми по частоте встречаемости были мутации в генах эпигенетических регуляторов *EZH2* и *SUZ12* – у 4 (17%) пациентов. Мутации в гене *NRAS* встретились у 3 (13%) пациентов. Одиночные мутации обнаруживались редко, в большинстве случаев мутации из разных групп встречались вместе. Два (10%) пациента не имели дополнительных мутаций (рисунок 4В).

С 2018 по 2023 г. из 77 пациентов с МДС/ОМЛ-СД 2 умерли до начала терапии, 75 получили специфическую терапию. Терапия по протоколу ML-DS-2006 проведена в 48 (63%) случаях. Одиннадцать (14%) пациентов прошли терапию по протоколу AML-BFM-2004 и 15 (20%) получили непрограммную терапию по схемам «7 + 3», «5 + 2», низкие дозы цитарабина. Протоколы группы BFM и ML-DS-2006 включали 4 блока химиотерапии. В протоколе группы BFM была также предусмотрена поддерживающая терапия в течение 1 года (таблица 4, рисунок 5).

Результаты терапии

Полной ремиссии достигли 58 (75%) пациентов. Первично-рефрактерное течение зарегистрировано в 3 (4%) случаях, рецидивы – в 6 (8%). У 1 ребенка отмечалось развитие ОМЛ спустя полгода после разрешения МДС. Медиана наблюдения за пациентами составила 2 года и 4 мес.

Показатели ОВ и БСВ в течение 3 лет у пациентов с МДС/ОМЛ-ДС составили 66% (95% ДИ 56–79) и 62% (95% ДИ 52–75) соответственно (рисунок 6).

В нашем исследовании трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 2 пациентам, 1 ребенку – дважды, оба ребенка живы, в ремиссии.

Показатели выживаемости пациентов с ОМЛ-СД оказались ниже международных. Смертность среди

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов с МДС/ОМЛ-СД ($n = 77$)

Table 3
Clinical characteristics of the patients with MDS/AML-DS ($n = 77$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста Median age	1 год и 11 месяцев (8 месяцев – 17 лет) 1 year and 11 months (8 months – 17 years)
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	33 (43)
Девочки, n (%) Girls, n (%)	44 (57)
Поражение центральной нервной системы, n (%) Central nervous system involvement, n (%)	0 (0)
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	0 (0)
Гепатомегалия, n (%) Hepatomegaly, n (%)	23 (30)
Спленомегалия, n (%) Splenomegaly, n (%)	30 (39)
Инициальный лейкоцитоз, n (%): Initial leukocytosis, n (%):	
< $50 \times 10^9/\text{л}$ < $50 \times 10^9/\text{L}$	72 (93,5)
$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$	5 (6,5)

Рисунок 3
Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации

Figure 3
The distribution of the patients by AML variants according to the FAB classification

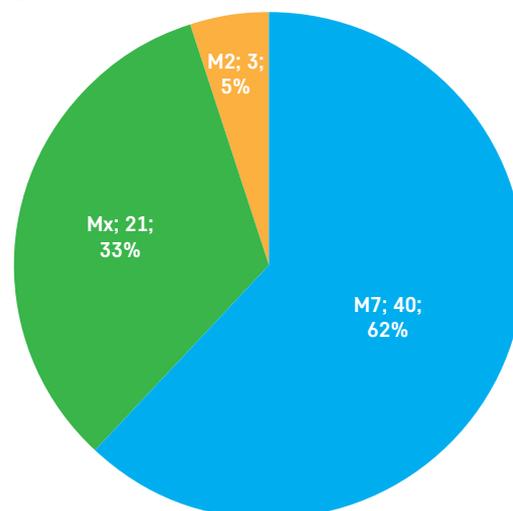


Рисунок 4

Цитогенетическая (А и Б) и молекулярно-генетическая (В) характеристика пациентов с МДС/ОМЛ-СД
 А – хромосомные перестройки, определенные методами стандартного кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ*; Б – статус *GATA1* по данным секвенирования по Сэнгеру, фрагментного анализа и высокопроизводительного секвенирования; В – мутационный профиль по данным высокопроизводительного секвенирования

Figure 4

Cytogenetic (A and B) and molecular genetic (B) characteristics of the patients with MDS/AML-DS
 A – chromosomal rearrangements detected by standard karyotyping and fluorescence *in situ* hybridization; Б – *GATA1* status by Sanger sequencing, fragment analysis and high-throughput sequencing; В – mutational profile by high-throughput sequencing

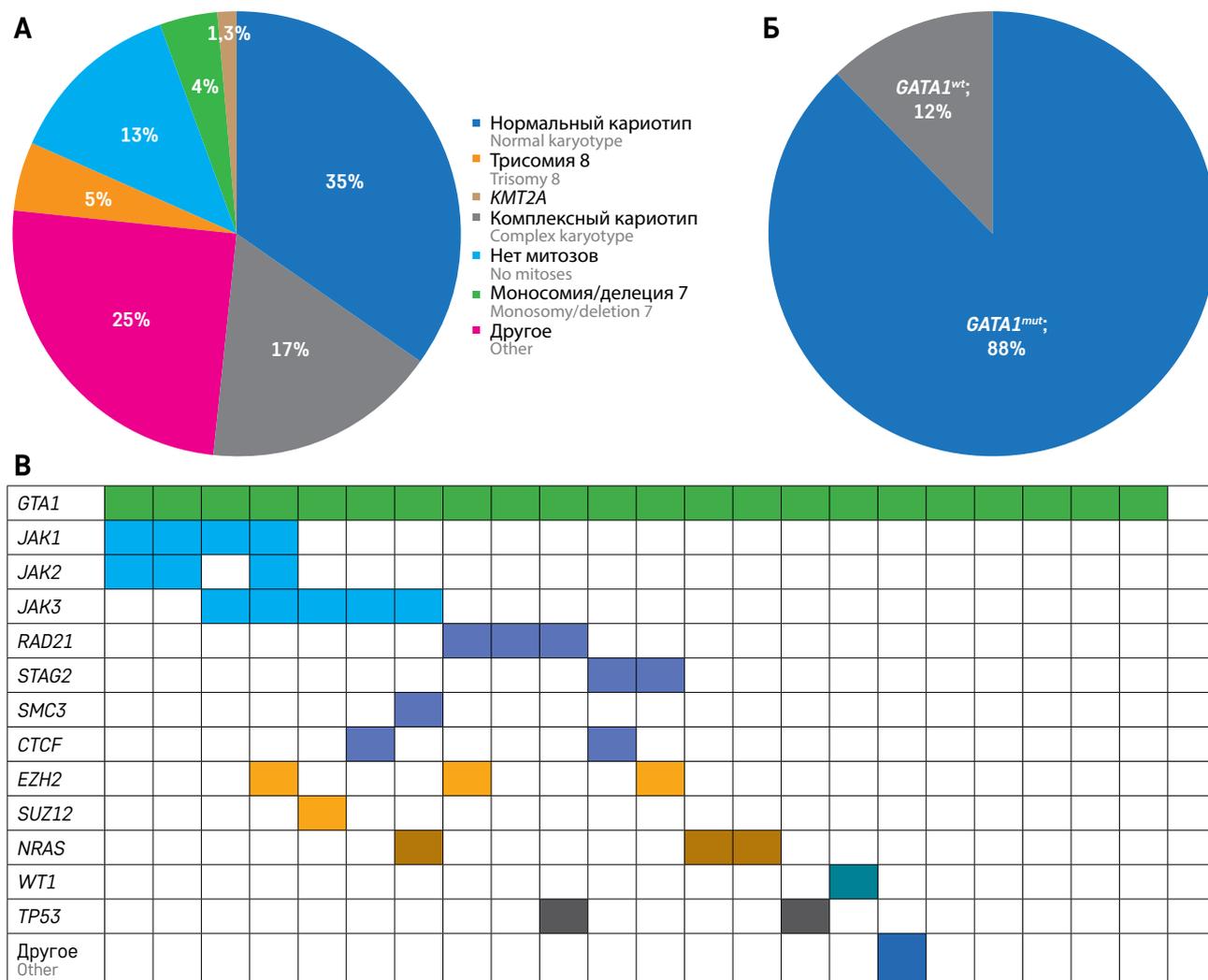


Таблица 4

Результаты терапии пациентов с МДС/ОМЛ-СД

Table 4

Treatment results of the patients with MDS/AML-DS

Терапия Treatment	Число пациентов (n = 77), n (%) Number of patients (n = 77), n (%)	Достижение полной ремиссии (n = 58; 75%), n (%) Achievement of complete remission (n = 58; 75%), n (%)	Рецидивы (n = 6; 8%), n (%) Relapses (n = 6; 8%), n (%)	Первично- рефрактерное течение (n = 3; 4%), n (%) Primary refractory disease (n = 3; 4%), n (%)	Вторая опухоль (n = 1; 1%), n (%) Second tumor (n = 1; 1%), n (%)	Живы (n = 53; 69), n (%) Alive (n = 53; 69), n (%)	Смерть (n = 23; 30), n (%) Death (n = 23; 30), n (%)
ML-DS-2006	48 (63)	34 (71)	4 (8)	3 (6)	1 (2)	32 (67)	16 (33)
AML-BFM	11 (14)	11 (100)	0	0		10 (91)	1 (9)
Непрограммная терапия: «7 + 3», «5 + 2», низкие дозы цитарабина Non-protocol treatment: «7 + 3», «5 + 2», low doses of cytarabine	15 (20)	13 (87)	2 (13)	1 (7)		11 (73)	4
Без терапии No treatment	1 (1)						1 (1)

пациентов в исследуемой группе достигла 30%, 16 (70%) смертельных исходов зарегистрировано до ремиссии, из них 12 (75%) были обусловлены инфекционными осложнениями. Неудовлетворительные

результаты, возможно, связаны, на наш взгляд, с поздним началом антимикробной терапии, недостаточной сопроводительной терапией и социальными аспектами в отношении детей с СД (рисунки 7).

Рисунок 5

Протоколы терапии пациентов с ОМЛ-СД
 ML-DS-2006: AIE: цитарабин 100 мг/м²/день – 1-й, 2-й дни, цитарабин 100 мг/м²/12 ч – 3–8-й дни, идарубицин 8 мг/м²/день – 3, 5, 7-й дни, этопозид 150 мг/м²/день – 6–8-й дни. AI: цитарабин 500 мг/м²/день – 1–4-й дни, идарубицин 5 мг/м²/день – 3-й, 5-й дни. HAM: цитарабин 1 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, митоксантрон 7 мг/м²/день – 3-й, 4-й дни. HA: цитарабин 3 г/м²/12 ч – 1–3-й дни
 AML-BFM-98: AIE: цитарабин 100 мг/м²/день – 1-й, 2-й дни, цитарабин 100 мг/м²/12 ч – 3–8-й дни, идарубицин 8 мг/м²/день – 3, 5, 7-й дни, этопозид 150 мг/м²/день – 6–8-й дни. AI: цитарабин 500 мг/м²/день – 1–4-й дни, идарубицин 5 мг/м²/день – 3-й, 5-й дни. HAM: цитарабин 1 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, митоксантрон 7 мг/м²/день – 3-й, 4-й дни. HAE: цитарабин 3 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, этопозид 125 мг/м²/день – 2–5-й дни. Поддерживающая терапия в течение 1,5 лет от начала терапии: тиогуанин 40 мг/м², цитарабин 40 мг/м²/день – 4 дня каждые 4 нед

Figure 5

Treatment protocols given to the patients with AML-DS
 ML-DS-2006: AIE: cytarabine 100 mg/m²/day, Days 1, 2; cytarabine 100 mg/m²/12 h, Days 3–8; idarubicin 8 mg/m²/day, Days 3, 5, 7; etoposide 150 mg/m²/day, Days 6–8. AI: cytarabine 500 mg/m²/day, Days 1–4; idarubicin 5 mg/m²/day, Days 3, 5. HAM: cytarabine 1 g/m²/12 h, Days 1–3; mitoxantrone 7 mg/m²/day, Days 3, 4. HA: cytarabine 3 g/m²/12 h, Days 1–3
 AML-BFM-98: AIE: cytarabine 100 mg/m²/day, Days 1, 2; cytarabine 100 mg/m²/12 h, Days 3–8; idarubicin 8 mg/m²/day, Days 3, 5, 7; etoposide 150 mg/m²/day, Days 6–8. AI: cytarabine 500 mg/m²/day, Days 1–4; idarubicin 5 mg/m²/day, Days 3, 5. HAM: cytarabine 1 g/m²/12 h, Days 1–3; mitoxantrone 7 mg/m²/day, Days 3, 4. HAE: cytarabine 3 g/m²/12 h, Days 1–3; etoposide 125 mg/m²/day, Days 2–5. Maintenance treatment during 1.5 years from the start of treatment: thioguanine 40 mg/m², cytarabine 40 mg/m²/day, for 4 days every 4 weeks

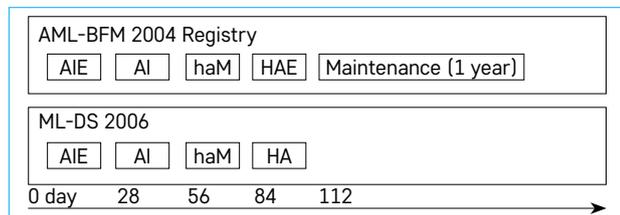


Рисунок 6

Показатели 3-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов с МДС/ОМЛ-СД

Figure 6

The 3-year OS (A) and EFS (B) rates of the patients with MDS/AML-DS

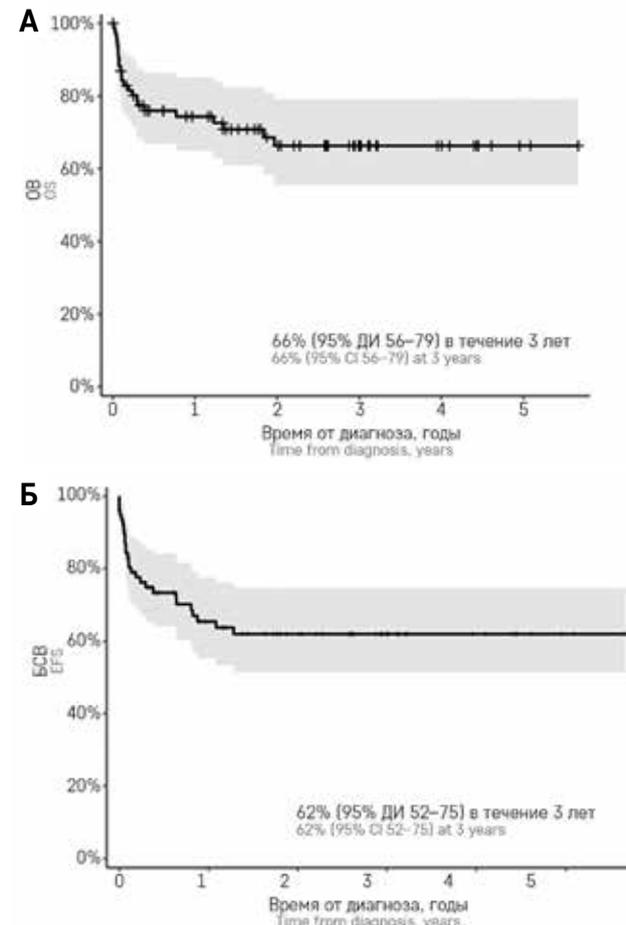


Рисунок 7

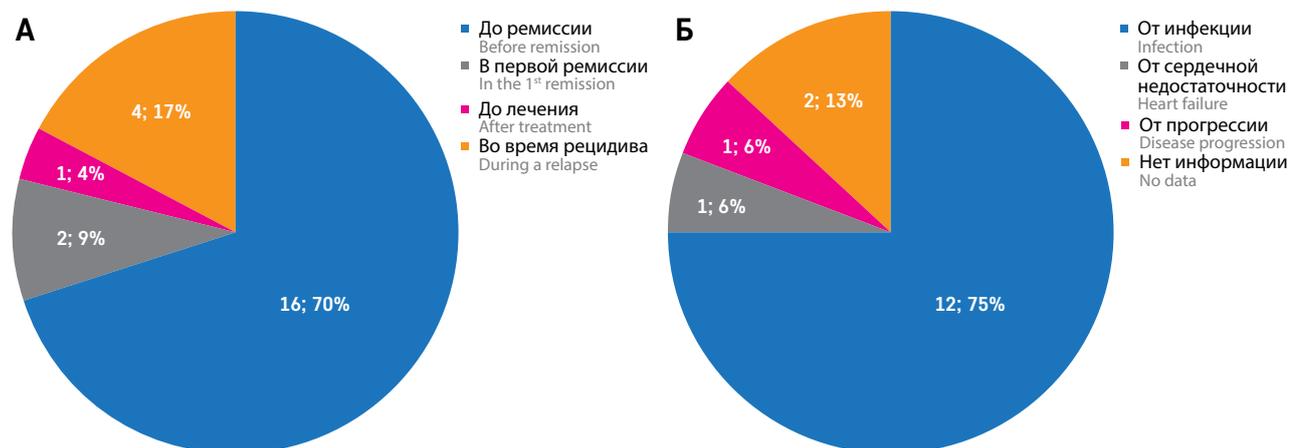
Структура летальности пациентов с МДС/ОМЛ-СД

А – период наступления летального исхода; Б – причины летальности до ремиссии

Figure 7

The timing and causes of mortality among patients with MDS/AML-DS

А – timing of mortality; Б – causes of death before remission



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД представляют собой отдельную группу больных с миелоидными неоплазиями, имеющую свои биологические особенности. Результаты лечения пациентов с ОМЛ-СД на сегодняшний день остаются недостаточно удовлетворительными. Основной проблемой у этих пациентов является высокая токсичность и тяжелые инфекционные осложнения. Таким образом, совершенно очевидна необходимость редукции доз химиотерапевтических агентов, стандартизации терапии ОМЛ-СД в России, внедрения единого протокола лечения детей с миелоидными неоплазиями при СД, регламентирующего дозы препаратов и длительность лечения, единых стандартов сопроводительной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

- Boucher A.C., Caldwell K.J., Crispino J.D., Flerlage J.E. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia* 2021; 35: 3352–60. DOI: 10.1038/s41375-021-01414-y
- Hasle H., Clemmensen I.H., Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355: 165–9.
- Patja K., Pukkala E., Sund R., Iivainen M., Kaski M. Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *Int J Cancer* 2006; 118: 1769–72.
- Goldacre M.J., Wotton C.J., Seagroatt V., Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1014–7.
- Marlow E.C., Ducore J., Kwan M.L., Cheng S.Y., Bowles E.J.A., Greenlee R.T., et al. Leukemia risk in a cohort of 3.9 million children with and without down syndrome. *J Pediatr* 2021; 234: 172–80.e3.
- Baruchel A., Bourquin J.P., Crispino J., Cuartero S., Hasle H., Hitzler J., et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica* 2023; 108 (10): 2570–81. DOI: 10.3324/haematol.2023.283225
- Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва-Берлин». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 14–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26 [Suprun R.N., Roumiantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: "Moscow-Berlin" experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021; 20 (1): 14–26. (In Russ.)].
- Khan I., Malinge S., Crispino J. Myeloid leukemia in Down syndrome. *Crit Rev Oncog* 2011; 16 (1–2): 25–36. DOI: 10.1615/critrevoncog.v16.i1-2.40
- Khoury J.D., Solary E., Abal O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
- Bhatnagar N., James B., Norton A., O'Marcaigh A.S., Watts T., Watts T., et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. *Br J Haematol* 2018; 182 (2): 200–11.
- Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* 2019; 61: 222–9.
- Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (5): 333–41.
- Roberts I., Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015; 14 (3): 13–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-13-33
- Banno K., Omori S., Hirata K., Nawa N., Nakagawa N., Nishimura K., et al. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interactions in Hematopoietic Abnormalities. *Cell Rep* 2016; 15 (6): 1228–41. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.031
- Laurent A.P., Kotecha R.S., Malinge S. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia* 2020; 34 (8): 1984–99.
- Bianchi E., Norfo R., Pennucci V., Zini R., Manfredini R. Genomic landscape of megakaryopoiesis and platelet function defects. *Blood* 2016; 127 (10): 1249–59.
- Gamis A.S., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Hilden J.M., Sorrell A.D., Sharma M., et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the children's oncology group study A2971. *Blood* 2011; 118: 6752–9; quiz 996.
- Klusmann J.H., Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M., Jorch N., Langebrake C., et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008; 111: 2991–8.

19. Massey G.V., Zipursky A., Chang M.N., Doyle J.J., Nasim S., Taub J.W., et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): children's oncology group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; 107: 4606–13.
20. Muramatsu H., Kato K., Watanabe N., Matsumoto K., Nakamura T., Horikoshi Y., et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 142: 610–5.
21. Garnett C., Cruz Hernandez D., Vyas P. GATA1 and cooperating mutations in myeloid leukaemia of Down syndrome. *IUBMB Life* 2020; 72: 119–30.
22. Labuhn M., Perkins K., Matzk S., Varghese L., Garnett C., Papaemanuil E., et al. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. *Cancer Cell* 2019; 36 (2): 123–38. e10.
23. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126 (8): 943–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859
24. Алексенко М.Ю., Илларионова О.И., Вержбицкая Т.Ю., Зеркаленкова Е.А., Новикова И.А., Панферова А.В. и др. Иммунофенотипическая характеристика острого мегакариобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 35–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-35-40 [Alexenko M.Yu., Illarionova O.I., Verzhbitskaya N.Yu., Zerkalenkova E.A., Novikova I.A., Panferova A.V., et al. Immunophenotypic characterization of acute megakaryoblastic leukaemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (3): 35–40. (In Russ.)].
25. Zwaan C.M., Kaspers G.J., Pieters R., Hählen K., Janka-Schaub G.E., van Zantwijk C.H., et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002; 99 (1): 245–51. DOI: 10.1182/blood.v99.1.245
26. Taub J.W., Matherly L.H., Stout M.L., Buck S.A., Gurney J.G., Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87 (8): 3395–403.
27. Frost B.M., Gustafsson G., Larsson R., Nygren P., Lönnnerholm G. Cellular cytotoxic drug sensitivity in children with acute leukemia and Down's syndrome: an explanation to differences in clinical outcome? *Leukemia* 2000; 14: 943–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2401753
28. Uffmann M., Rasche M., Zimmermann M., von Neuhoff C., Creutzig U., Dworzak M., et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood* 2017; 129 (25): 3314–21.
29. Taga T., Watanabe T., Tomizawa D., Kudo K., Terui K., Moritake H., et al. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (2): 248–54. DOI: 10.1002/pbc.25789
30. Sorrell A.D., Alonzo T.A., Hilden J.M., Gerbing R.B., Loew T.W., Hathaway L., et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012; 118 (19): 4806–14. DOI: 10.1002/cncr.27484
31. Kojima S., Sako M., Kato K., Hosoi G., Sato T., Ohara A., et al. An effective chemotherapeutic regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2000; 14 (5): 786–91.
32. Taub J.W., Berman J.N., Hitzler J.K., Sorrell A.D., Lacayo N.J., Mast K., et al.; Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood* 2017; 129 (25): 3304–13
33. Taga T., Saito A.M., Kudo K., Tomizawa D., Terui K., Moritake H., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012; 120 (9): 1810–5.
34. Hitzler J.K., He W., Doyle J., Cairo M., Camitta B.M., Chan K.W., et al; CIBMTR Pediatric Cancer Working Committee. Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (6): 893–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.02.017
35. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177 [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 165–77. (In Russ.)].
36. Nijs J.I., Gonggrijp H.S., Augustinus E., Leeksa C.H. Hot bands: a simple G-banding method for leukemic metaphases. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1985; 15 (3–4): 373–4. DOI: 10.1016/0165-4608(85)90181-5
37. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205 [Semchenkova A.A., Illarionova O.I., Demina I.A., Mikhailova E.V., Zerkalenkova E.A., Zakharova E.S., et al. Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (4): 186–205. (In Russ.)].
38. Слинин А.С., Быданов О.И., Карачунский А.И. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (3): 34–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-34-3 [Slinin A.S., Bydanov O.I., Karachunskiy A.I. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (3): 34–9. (In Russ.)].