

Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев^{1,2}, М.А. Шервашидзе¹, Т.С. Бельшева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Мери Алексеевна Шервашидзе shervashidze85@gmail.com

Введение. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу, разработанному одной из ведущих исследовательских групп BFM (Berlin–Frankfurt–Munster), являются впечатляющими: многолетняя общая выживаемость составляет 93,4 %. В основе успешного лечения лежит дифференцированный подход, базируемый на факторах прогноза. В ряде отечественных работ протоколы группы BFM подвергаются критике из-за высокой токсичности. Однако при попытке найти в отечественной литературе результаты комплексной оценки токсичности лечения по протоколу по современным шкалам оказалось, что подобные работы отсутствуют.

Цель исследования – изучить токсичность терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы. В исследование были включены 119 пациентов с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Анализ токсичности проводили согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2-го пересмотра.

Результаты. При проведении лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность I–IV степеней тяжести. Клинически значимые проявления токсичности (IV степени) были со стороны кроветворения и потребовали заместительной терапии компонентами крови в 76,8–100 % случаев (в зависимости от прогностической группы риска и, соответственно, терапевтической ветви протокола). Описанные при терапии метотрексатом в высоких дозах (2000 мг/м² или 5000 мг/м²) нефро- и гепатотоксичность I–II степеней тяжести отмечены у 89,5 % больных. Стоматит I–II степеней наблюдался у 93,7 % больных групп среднего и стандартного риска, тогда как у большинства больных (90 %) группы высокого риска стоматит был более выраженным – III–IV степеней. Летальность при лечении по протоколу ALL IC-BFM 2002, обусловленная инфекционными осложнениями, составила 1,6 %. Следует отметить, что проведение сопроводительной терапии, предусмотренной протоколом ALL IC-BFM 2002, позволило эффективно корректировать развитие тяжелых токсических проявлений.

Заключение. Профиль токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002, анализируемый по частоте побочных эффектов III–IV степеней, приемлем при проведении полного объема сопроводительной терапии. Отмеченные варианты токсичности были корректируемы и не несли необратимых последствий для больного.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, полихимиотерапия, BFM, токсичность, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкогематология 2022;17(3):137–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159

Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002

T.T. Valiev^{1,2}, M.A. Shervashidze¹, T.S. Belysheva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Meri Alexeevna Shervashidze shervashidze85@gmail.com

Background. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children on protocol, developed by one of the leading research study group BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) are impressive – longstanding overall survival rate comprise 93.4 %. The basis of success is a differential approach based on prognostic factors. In some local issues BFM protocols

receive criticism because of high toxicity, but trying to find results of complex protocol toxicity assessment by modern scales in local literature, it was absent.

Aim. To study a toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by ALL IC-BFM 2002 protocol.

Materials and methods. 119 patients with primary diagnosed acute lymphoblastic leukemia were enrolled the study. All the patients were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol. Toxicity assessment was performed by the scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2nd version.

Results. The most often variants of toxicity during treatment according to the ALL IC-BFM 2002 protocol were myelosuppression, infections and hepatotoxicity of I–IV degrees of severity. Clinically significant toxicity (grade IV) was myelosuppression and necessity for transfusions in 76.8–100 % (depending on prognostic risk group and as such protocol arm). Nephro- and hepatotoxicity described on high-dosed methotrexate (2000 mg/m² or 5000 mg/m²) were I–II grade in 89.5 % patients. Stomatitis grade I–II was in 93.7 % patients of standard and intermediate risk groups, but in the most (90 %) patients from high risk group it was higher – grade III–IV. Mortality on protocol ALL IC-BFM 2002 caused by infection complications was 1.6 %. It should be noted, that supportive care, prescribed in ALL IC-BFM 2002 protocol help to prevent and correct severe toxicity effectively.

Conclusion. The toxicity profile of ALL IC-BFM 2002 protocol, analyzed by frequency of toxicity grade III–IV with whole supportive care approaches, is acceptable. The noted variants of toxicity were fully resolved without irreversible consequences for the patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, treatment, polychemotherapy, BFM, toxicity, children

For citation: Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):137–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159

Введение

Эволюция программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) шла по пути разработки интенсивных, многокомпонентных протоколов противоопухолевой терапии [1, 2]. По мере выделения клинических (возраст, ответ на лечение на 8, 15 и 33-й дни терапии), иммунобиологических (Т- или В-линейная принадлежность опухолевого клона, инициальный лейкоцитоз) и цитогенетических (транслокации t(9;22), t(4;11), гипо-/гипердиплоидный набор хромосом) характеристик были определены прогностические факторы, лежащие в основе групп риска развития рецидива ОЛЛ, и разработаны риск-адаптированные программы лечения. Подобный дифференцированный подход в лечении позволил достичь 5–10-летней общей выживаемости у 90,4–93,4 % пациентов [3–5].

Тем не менее проведение высокоэффективной интенсивной полихимиотерапии сопровождается непосредственными и отдаленными побочными эффектами. На фоне проводимой терапии у подавляющего большинства пациентов отмечается гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести, развиваются тромбозы (2–7 %), панкреатиты (5–10 %), проявления нейротоксичности (10–19 %). После завершения лечения по мере наблюдения за состоянием пациентов наблюдаются увеличение частоты патологии сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, нервной систем, развитие вторых опухолей, отмечается психосоциальная дезадаптация [6, 7].

В развитии токсичности терапии ОЛЛ все большее внимание уделяется изучению фармакогенетических параметров, основное место среди которых занимают аллельные полиморфизмы генов, ответственных за транспорт, метаболизм и элиминацию химиопрепаратов. Так, было показано, что полиморфизм гена

SLC19A1 (с.80G>A) достоверно коррелирует с токсичностью, обусловленной использованием метотрексата [8, 9]. Полиморфизмы генов *NUDT15* и *TPMT* ассоциированы с миелотоксичностью при применении 6-меркаптопурина [9, 10].

Для предотвращения и эффективного купирования токсических проявлений, развивающихся в ходе проводимого противоопухолевого лечения ОЛЛ, разработаны протоколы сопроводительной терапии, но даже строгое следование им не способно полностью нивелировать органную токсичность. В исследованиях, как правило, изучают изолированно нейро-, нефро-, гепато- и кардиотоксичность, развивающуюся у детей на фоне лечения ОЛЛ. Однако терапия ОЛЛ предполагает назначение комбинации высокотоксичных препаратов, что существенно затрудняет интерпретацию данных и ответ на вопрос, каким именно препаратом обусловлены те или иные токсические проявления. В связи с этим оптимально проводить комплексный анализ органной токсичности, регистрируемой при проведении всего программного лечения.

Цель исследования — изучить токсичность терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы

Оценка токсичности терапии проведена у 119 больных (69 (57,9 %) мальчиков, 50 (42,1 %) девочек) с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 01.11.2003 по 01.11.2012. Медиана возраста составила 6,4 (1–16) года. Все больные получили терапию по международному протоколу ALL IC-BFM 2002 [11].

В соответствии с критериями протокола больных распределяли на прогностические группы риска с последующим получением дифференцированной терапии. Для больных группы стандартного риска терапия была менее интенсивной, тогда как для наилучших результатов в группе высокого риска требовалось проведение наиболее интенсивной (в том числе блоковой) терапии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по группам риска

Table 1. Distribution of patients by risk groups

Риск Risk	n	%
Стандартный Standard	40	33,6
Средний Intermediate	59	49,6
Высокий High	20	16,8
Всего Total	119	100

Большинство больных (59 (49,6 %)) относились к группе среднего риска, к группе высокого риска — 20 (16,8 %) пациентов. Оценку побочных эффектов терапии проводили согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2-го пересмотра (табл. 2) [12].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Разницу между группами считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Лечение ОЛЛ у детей по программе ALL IC-BFM 2002 для групп стандартного и среднего риска включает протокол I, протокол mM/M, протокол II и поддерживающую терапию. Пациенты группы высокого риска вместо протокола mM/M получают лечение по блоковой программе (6 интенсивных многокомпонентных блоковых курсов терапии).

Токсичность лечения по протоколу I

При проведении лечения по протоколу I нефротоксичность отмечена в 24,4 % случаев (I степени — в 10,1 %, II степени — в 14,3 %) и характеризовалась повышением уровней мочевины (до 2,5 нормы (N) при I степени и до 5N при II степени) и креатинина (до 1,5N при I степени и до 3N при II степени). Протеинурия I степени (содержание белка в моче до 3 г/л) выявлена у 19 (15,9 %) детей. Гематурия, также харак-

теризующая нефротоксические проявления, среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Случаев нефротоксичности III–IV степеней не зафиксировано.

В зависимости от прогностической группы риска степень выраженности нефротоксичности была выше у пациентов группы высокого риска (табл. 3).

Среди больных группы высокого риска нефротоксичность I–II степеней встречалась несколько чаще, чем в группах стандартного и среднего риска ($p = 0,09$), что может быть обусловлено изначально большей опухолевой массой и биохимическими признаками синдрома острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии.

Гепатотоксичность при использовании цитостатиков в протоколе I была I–II степеней тяжести, отмечалась у 52 (43,7 %) больных и проявлялась повышением уровней билирубина и трансаминаз (до 2,5N при I степени и до 5N при II степени). Более выраженная гепатотоксичность (III–IV степеней) при проведении лечения по протоколу I не наблюдалась.

Одной из причин повышения уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови наряду с введением цитостатиков мог стать синдром острого лизиса опухоли в результате распада клеток под действием химиопрепаратов. Кроме этого, биохимические проявления гепатотоксичности имели место, как правило, на 30–39-й дни терапии, чему предшествовали введение L-аспарагиназы, циклофосфана и начало приема 6-меркаптопурина.

Сочетанное повышение уровней трансаминаз и билирубина (до 1,5N) отмечено у 49 (41,2 %) больных. Кроме этого, повышение уровня билирубина до 2N наблюдалось у 2 (1,7 %) больных с инфекционным синдромом, развившимся при проведении лечения по протоколу I и снижении уровня нейтрофилов в общем анализе крови $< 0,5$ тыс/мкл.

Гипоальбуминемия (< 3 г/дл) и гипопропротеинемия (< 6 г/дл), потребовавшие заместительной терапии альбумином, выявлены у 51 (42,8 %) пациента, у 20 (16,8 %) из них — в первые 2 нед лечения по протоколу I (пациенты с признаками синдрома острого лизиса опухоли с инициальным лейкоцитозом > 50 тыс/мкл). К моменту окончания фазы I протокола I заместительная терапия альбумином была проведена 48 (40,3 %) больным.

Диспепсический синдром (стоматит, тошнота и рвота, нарушения стула, клинико-инструментальные признаки панкреатита) I–III степеней тяжести, отмеченный при проведении лечения по протоколу I, выявлен у 119 (100 %) больных. Ни в одном случае изменения сроков введения химиопрепаратов в связи с диспепсическим синдромом не потребовалось.

Стоматит I–III степеней, относящийся в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) к признакам диспепсического синдрома, наблюдался у 55 (46,2 %) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита при проведении лечения по протоколу I были

Таблица 2. Шкала токсичности Национального института рака США, 2-й пересмотр

Table 2. Toxicity scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2nd version

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
1. Побочные нефротоксические эффекты цитостатиков 1. Adverse nephrotoxic effects of cytostatics					
Мочевина крови Blood urea	1,25N	1,26–2,5N	2,6–5,0N	5,1–10,0N	>10,0N
Креатинин крови Blood creatinine	N	<1,5N	1,5–3,0N	3,1–6,0N	>6,0N
Протеинурия, г/л Proteinuria, g/L	—	<3	3–10	>10	Нефротический синдром Nephrotic syndrome
Клиренс креатинина, % Creatinine clearance, %	N	75	50–74	25–49	<25
Гематурия Hematuria	—	Эритроциты в моче (микроскопически) Erythrocytes in urine (microscopically)	Кровь в моче (макроскопически) Blood in the urine (macroscopically)	Сгустки крови в моче Blood clots in the urine	Требуется трансфузия эритроцитарной массы RBC transfusion required
2. Побочные гепатотоксические эффекты цитостатиков 2. Adverse hepatotoxic effects of cytostatics					
Билирубин крови Blood bilirubin	N	—	<1,5N	1,5–3,0N	>3,0N
Трансаминазы крови Blood transaminases	N	≤2,5N	2,6–5,0N	5,1–20,0N	>20,0N
Щелочная фосфатаза крови Blood alkaline phosphatase	N	≤2,5N	2,6–5,0N	5,1–20,0N	>20,0N
Общий белок крови, г/дл Total blood protein, g/dL	N	>5,0–6,0	>4,5–5,0	>4,0–4,5	<4,0
Альбумин крови, г/дл Blood albumin, g/dL	N	>3,0–5,0	>2,5–3,0	>2,0–2,5	<2,0
Клиническая картина Clinical symptoms	—	—	—	Прекома Precoma	Кома Coma
3. Степень выраженности диспепсического синдрома 3. The severity of dyspeptic syndrome					
Стоматит (состояние слизистой оболочки полости рта) Stomatitis (oral mucosa condition)	—	Раздражение, гиперемия Irritation, hyperemia	Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу Hyperemia/inflammation, ulceration, ability to take solid food	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу Ulcers, it is possible to take only liquid food	Питание <i>per os</i> не представляется возможным Oral intake is not possible
Тошнота и рвота Nausea and vomiting	—	Тошнота и рвота 1 раз в день Nausea and vomiting once a day	Кратковременная рвота (2–5 раз в день) Short-term vomiting (2–5 times a day)	Рвота (6–10 раз в день), требующая коррекции Vomiting (6–10 times a day) requiring correction	Неукротимая рвота (более 10 раз в день) Uncontrollable vomiting (more than 10 times a day)
Диарея Diarrhea	—	Преходящая, менее 2 дней, стул 2–3 раза в день Transient, less than 2 days, stools 2–3 times a day	Терпимая, но более 2 дней, стул 4–6 раз в день Tolerable, but more than 2 days, stools 4–6 times a day	Стул 6–10 раз в день Stools 6–10 times a day	Геморрагическая, обезвоживание, стул >10 раз в день Hemorrhagic, dehydration, stools >10 times a day

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Задержка стула Constipation	—	—	Задержка стула 48 ч Stool retention 48 hours	Паралитический илеус <96 ч Paralytic ileus <96 hours	Паралитический илеус >96 ч Paralytic ileus >96 hours
Панкреатит (клиническая картина) Pancreatitis (clinical symptoms)	—	—	Присутствуют симптомы Symptoms are present	Требуется госпитализация Hospitalization required	Панкреонекроз Pancreatic necrosis
Панкреатит (данные ультразвукового исследования) Pancreatitis (ultrasound data)	—	—	Увеличение размера поджелудочной железы менее чем в 2 раза Pancreas enlargement less than 2 times	Увеличение размера поджелудочной железы более чем в 2 раза Pancreas enlargement more than 2 times	Псевдокисты Pseudocysts

4. Побочные нейротоксические эффекты цитостатиков**4. Adverse neurotoxic effects of cytostatics**

Настроение Mood	N	Легкая депрессия или тревожность Mild depression or anxiety	Депрессия или тревожность средней степени Moderate depression or anxiety	Тяжелая депрессия или тревожность Severe depression or anxiety	Суицидальные мысли Suicidal ideation
Изменение психики и поведения Mental and behavioral change	Возбуждение Excitation	Преходящая вялость Transient lethargy	Сонливость (менее 50 % дневного времени) Sleepiness (less than 50 % of daytime)	Сонливость (более 50 % дневного времени) Sleepiness (more than 50 % of daytime)	Кома Coma
Периферические неврологические расстройства Peripheral neurological disorders	—	Парестезии и снижение сухожильных рефлексов Paresthesia and decreased tendon reflexes	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость Severe paresthesia and mild muscle weakness	Парестезии и/или значительная утрата движения Paresthesia and/or significant loss of movement	Паралич Paralysis
Мозжечковые нарушения Cerebellar disorders	—	Легкая дискоординация, дисдиадохокинез Mild discoordination, dysdiadochokinesis	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм Intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	Двигательная атаксия Motor ataxia	Мозжечковый некроз Cerebellar necrosis
Боль (связанная только с введением цитостатиков) по шкале боли, баллы Pain (associated only with cytostatics) according to the pain scale, points	—	≤2	3–5	6–9	10 (некупирующаяся боль) (uncontrollable pain)

5. Побочные кардиотоксические эффекты цитостатиков**5. Adverse cardiotoxic effects of cytostatics**

Ритм Rhythm	N	Транзиторное нарушение, симптомов нет Transient, no symptoms	Возвратное, персистирующее нарушение Recurrent, persistent disorder	Нарушение ритма, требующее коррекции Arrhythmia requiring correction	Гипотензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция Hypotension, ventricular tachycardia, fibrillation
----------------	---	---	--	---	--

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Перикард Pericardium	N	Только инструментальные методы выявляют нарушения Only instrumental methods detect disorders	Перикардит Pericarditis	Требуется постановка дренажа Drainage required	Тампонада Tamponade
Фракция укорочения (данные эхокардиографии), % Shortening fraction (echocardiography data), %	>30	24–30	20–24	<20	—
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст. Arterial pressure systolic, mm Hg	N	± 10	± 20	± 30	± 40
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст. Arterial pressure diastolic, mm Hg	N	± 5	± 10	± 15	± 20
6. Побочные дерматологические эффекты цитостатиков 6. Adverse dermatological effects of cytostatics					
Реакции и поражения кожи Skin reactions and lesions	—	Эритема Erythema	Сухое шелушение кожи Skin dry peeling	Мокнувшие сыпи Moist rashes	Экссфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention
Выпадение волос Hair loss	—	Минимальное облысение Minimal alopecia	Умеренное очаговое облысение Moderate focal alopecia	Полное обратимое облысение Complete reversible alopecia	Необратимая алопеция Irreversible alopecia
7. Побочные коагулологические эффекты цитостатиков 7. Adverse coagulological effects of cytostatics					
Фибриноген Fibrinogen	N	0,99–0,75N	0,74–0,5N	0,49–0,25N	<0,25N
Протромбиновое время Prothrombin time	N	1,01–1,25N	1,26–1,5N	1,51–2,0N	>2,0N
Кровотечения Bleeding	—	Появление петехий Petechiae appearance	Умеренная кровопотеря, требующая 1–2 трансфузий за курс химиотерапии Moderate blood loss requiring 1–2 transfusions per chemotherapy course	Выраженная кровопотеря, требующая 3–4 трансфузий за курс химиотерапии Severe blood loss requiring 3–4 transfusions per chemotherapy course	Кровопотеря, требующая >4 трансфузий за курс химиотерапии Blood loss requiring >4 transfusions per chemotherapy course
8. Температура тела 8. Body temperature					
Температура тела Body temperature	N	38 °C	38–40 °C в течение <24 ч 38–40 °C for <24 hours	Выше 40 °C в течение >24 ч Above 40 °C for >24 hours	—

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
9. Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы 9. Adverse respiratory effects of cytostatics					
Клинические данные Clinical data	N	—	Одышка при значительной физической нагрузке Dyspnea with significant exertion	Одышка при обычной физической нагрузке Dyspnea during normal exertion	Одышка в покое Dyspnea at rest
Дыхательная функция Respiratory function	N	Тахипноэ Tachypnea	Диспноэ Dyspnea	Нуждается в кислороде Requires oxygen	Искусственная вентиляция легких Artificial lung ventilation
Жизненная емкость легких Lung vital capacity	N	Снижена на 10–20 % Reduced by 10–20 %	Снижена на 21–35 % Reduced by 21–35 %	Снижена на 36–50 % Reduced by 36–50 %	Снижена более чем на 50 % Reduced by more than 50 %
PaO ₂ , мм рт. ст. PaO ₂ , mm Hg	>90	80–89	65–79	50–64	<49
SO ₂ , %	>95	94–95	91–93	86–90	≤85
10. Гематологическая токсичность цитостатиков (в отношении лимфоцитов и нейтрофилов применимо к детям старше 5 лет) 10. Hematological toxicity of cytostatics (for lymphocytes and neutrophils only applicable to children over 5 years of age)					
Лейкоциты, тыс/мкл Leukocytes, ths/μl	>4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Нейтрофилы, тыс/мкл Neutrophils, ths/μl	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Лимфоциты, тыс/мкл Lymphocytes, ths/μl	>2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Тромбоциты, тыс/мкл Platelets, ths/μl	N	75,0–N	50,0–74,9	25,0–49,0	<25,0
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dL	N	10,0–N	8,0–9,9	6,5–7,9	<6,5
11. Побочные метаболические нарушения, обусловленные действием цитостатиков 11. Adverse metabolic disorders due to cytostatics					
Кальций, мг/дл Calcium, mg/dL	N	8,4–7,8/ 10,6–11,5	7,7–7,0/ 11,6–12,5	6,9–6,1/ 12,6–13,5	<6,1/>13,5
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/L	N	1,4–1,2	1,1–0,9	0,8–0,6	<0,6
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	N	3,1–3,4/ 5,5–5,9	2,6–3,0/ 6,0–6,4	2,1–2,5/ 6,5–6,9	<2,1/>6,9
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	N	130–134/ 146–149	125–129/ 150–155	116–124/ 156–164	<116/>164
Амилаза Amylase	N	<1,5N	1,5–2,0N	2,1–5,0N	>5,0N
12. Другая токсичность 12. Other toxicity					
Снижение массы тела, % Weight loss, %	<5,0	5,0–9,9	10,0–19,9	≥20,0	—

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV
Индекс Карновского/ Ланского, % Karnovsky/Lansky index, %	90–100	70...<90	50...<70	30...<50	<30
Инфекция Infection	—	—	Антибиотики <i>per os</i> Antibiotics <i>per os</i>	Антибиотики внутривенно Antibiotics intravenously	Жизнеугро- жающая Life-threatening

Примечание. N — норма.

Note. N — norm.

Таблица 3. Нефротоксичность цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных острым лимфобластным лейкозом

Table 3. Nephrotoxicity of cytostatics in patients with acute lymphoblastic leukemia according to prognostic risk group

Степень нефротоксичности Degree of nephrotoxicity	Группа стандартного риска Standard risk group		Группа среднего риска Intermediate risk group		Группа высокого риска High risk group	
	n	%	n	%	n	%
I	2	1,7	6	5,0	4	3,4
II	1	0,8	4	3,4	12	10,0

III степени (у 9 (7,6 %) больных) и характеризовались возникновением язв на слизистой оболочке полости рта с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, возникали на 31–36-й дни терапии.

Отмеченные в нашем исследовании тошнота и рвота I–II степеней тяжести (100 % пациентов) были обусловлены не только побочными эффектами цитостатиков, но и интоксикационным синдромом, средствами для наркоза (при постановке центрального венозного катетера, выполнении спинномозговых и костномозговых пункций), а также синдромом острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии. При выполнении адекватной антиэметической терапии тошнота и рвота III–IV степеней не были характерными побочными эффектами лечения по протоколу I.

Расстройства стула (диарея/обстипация) осложнили терапию у 45 (37,8 %) больных. Диарея I и II степеней наблюдалась у 15 (12,6 %) и 11 (9,2 %) пациентов соответственно, диарея III степени (с частотой жидкого стула до 10 раз в сутки) — у 2 (1,7 %). Задержка стула на период до 48 ч (II степень) отмечалась у 13 (10,9 %), до 96 ч с развитием паралитического илеуса — у 4 (3,4 %) пациентов. Расстройства стула IV степени в нашем исследовании не наблюдались.

Панкреатит II степени зафиксирован только у 1 (0,8 %) больного. Более тяжелые панкреатотоксические эффекты не выявлены.

Побочные нейротоксические эффекты в виде кратковременной преходящей вялости были I степени и отмечались у 12 (10 %) больных. Изменения настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 29 (24,4 %) детей, что может быть связано не только с проведением химиотерапии, но и с нахождением ребенка в клинике, выполнением диагностических (в том числе инвазивных) процедур. Более выраженные (II–IV степеней) проявления нейротоксичности не были характерны при проведении лечения по протоколу I.

Среди кардиологических побочных эффектов терапии у 14 (11,8 %) больных отмечались транзиторные нарушения ритма (как правило, при проведении фазы I) и изменения артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой, независимо от фазы протокола I. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не было.

Побочные дерматологические эффекты в виде транзиторной эритемы и облысение наблюдались у 119 (100 %) больных и характеризовали II степень выраженности дерматологической токсичности. Клинических проявлений дерматологической токсичности III–IV степеней тяжести не отмечено.

Коагулологические нарушения при проведении лечения по протоколу I (клинические и гемостазиологические) встречались у 103 (86,5 %) больных и по степени выраженности были I–II степеней. Снижение уровня фибриногена на 25 % от нормы и/или появление петехий на коже (I степень коагулологических побочных эффектов) отмечены у 69 (57,9 %) детей, на 25–50 % (II степень) — у 34 (28,6 %). Более выраженные побочные коагулологические эффекты цитостатиков (III степень) зафиксированы у 2 (1,7 %) пациентов.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, также является одним из типов побочных эффектов химиотерапевтического лечения

в соответствии с NCI (2-й пересмотр). Повышение температуры тела не наблюдалось ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы отмечались как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 2 (1,7 %) больных (появление одышки в покое наряду с гиперемией кожи) и имели IV степень выраженности. Снижение PaO_2 не было связано непосредственно с введением цитостатических препаратов, но отмечалось в 6 (5 %) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развитии пневмонии при проведении лечения по протоколу I.

Токсические гематологические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 119 пациентов, которым проводилась оценка токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказались 69 (57,9 %) больных. Гематологическая токсичность той или иной степени выраженности была характерна для всех больных при проведении лечения по протоколу I.

Снижение уровня лейкоцитов крови до 3 тыс/мкл (лейкопения I степени) выявлено лишь у 3 (4,3 %) больных группы стандартного риска. У пациентов групп среднего и высокого риска снижение уровня лейкоцитов было ниже 3 тыс/мкл. Лейкопения II степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл) отмечалась у 13 (18,8 %) больных: у 9 (13 %) – группы стандартного и у 4 (5,8 %) – среднего риска. Лейкопения III степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 1 тыс/мкл) осложнила лечение в 37 (53,6 %) случаях: у 7 (10,1 %) больных группы стандартного риска, у 24 (34,8 %) – среднего и у 6 (8,7 %) – высокого риска. Лейкопения IV степени (уровень лейкоцитов крови ниже 1 тыс/мкл) была характерна для 7 (10,1 %) больных группы среднего и для 9 (13 %) пациентов группы высокого риска.

Нейтропения в крови при проведении лечения по протоколу I выявлена у 53 (76,8 %) больных. Нейтропения I степени наблюдалась у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Нейтропения II степени (снижение уровня нейтрофилов крови до 1 тыс/мкл) отмечена в 15 (21,7 %) случаях: у 12 (17,4 %) больных группы стандартного и у 3 (4,3 %) – среднего риска. Нейтропения III степени зафиксирована у 17 (24,6 %), 9 (13 %) и 7 (10,1 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. При нейтропении IV степени уровень нейтрофилов в крови снижается до $<0,5$ тыс/мкл, данное состояние выявлено у 19 (27,5 %) пациентов: у 8 (11,6 %) – группы среднего и у 11 (15,9 %) – высокого риска.

Лейкопения и нейтропения IV степени, как правило, отмечались на 41–64-й дни протокола I (фаза 2: цитарабин и 6-меркаптопурин) и стали причиной нарушения сроков введения цитостатиков на 1–5 дней у 26 (38 %) больных.

Тромбоцитопения при проведении лечения по протоколу I была II–IV степеней и также зависела от прогностической группы риска. Тромбоцитопения II степени (снижение уровня тромбоцитов в крови от 74,9 до 50,0 тыс/мкл) отмечена у 16 (23,2 %) пациентов группы стандартного и у 12 (17,4 %) – среднего риска. Тромбоцитопения III степени – у 4 (5,8 %), 9 (13 %) и 8 (11,6 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. Тромбоцитопения IV степени выявлена у 11 (15,9 %) пациентов группы среднего и у 9 (13 %) – высокого риска. Во всех случаях тромбоцитопении <20 тыс/мкл проводили трансфузии тромбоконцентрата. У 3 больных с лейкопенией IV степени и развившимся инфекционным синдромом трансфузии тромбоконцентрата выполняли при уровне тромбоцитов 22–27 тыс/мкл.

Снижение уровня гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении лечения по протоколу I было II–IV степеней. Снижение уровня гемоглобина II степени (8,0–9,9 г/дл) наблюдалось у 13 (18,8 %) пациентов группы стандартного и у 6 (8,7 %) – среднего риска. Снижение уровня гемоглобина III степени (6,5–7,9 г/дл) – у 5 (7,2 %), 26 (37,7 %) и 16 (23,2 %) больных групп стандартного, среднего и высокого риска соответственно. Снижение уровня гемоглобина IV степени ($<6,5$ г/дл) – у 1 (1,4 %) больного группы среднего и у 2 (2,9 %) – высокого риска.

Следовательно, гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести (снижение уровней лейкоцитов $<1,9$ тыс/мкл, нейтрофилов $<0,9$ тыс/мкл, тромбоцитов $<49,0$ тыс/мкл и гемоглобина $<7,9$ г/дл) достоверно чаще встречалась в группе высокого риска ($p = 0,02$). Отмеченная при лечении по протоколу I гематологическая токсичность III–IV степеней стала причиной увеличения интервалов между введениями химиопрепаратов (как правило, при проведении фазы 2) у 34 (28,6 %) больных на $4,1 \pm 2,3$ дня.

Среди метаболических нарушений, отмеченных на этапе индукции терапии, обращало внимание повышение содержания калия при развитии синдрома острого лизиса опухоли. Выявленное повышение было I степени (5,5–5,9 ммоль/л) и отмечалось у 8 (6,7 %) больных группы высокого риска. Тем не менее наблюдаемые эпизоды гипокалиемии не являлись отражением метаболических токсических эффектов цитостатиков, а, вероятно, стали результатом синдрома острого лизиса опухоли. При контроле содержания электролитов крови при введении химиопрепаратов вне синдрома острого лизиса опухоли гипокалиемия II–III степеней отмечалась у 19 (15,9 %) больных и потребовала коррекции проводимой инфузионной терапии. Изменений концентрации натрия и магния не зафиксировано. Гипокальциемия III степени, потребовавшая коррекции, выявлена у 5 (4,2 %) больных. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, в нашем исследовании не было.

Кроме выше представленных вариантов токсичности, критерии NCI (2-й пересмотр) включают такие показатели, как снижение массы тела, индекс Карновского/Ланского и инфекционные осложнения, объединенные в понятие «другая токсичность». Снижение массы тела, отмеченное при проведении лечения по протоколу I, наблюдалось у 49 (41,1 %) больных и не превышало 5,0–9,9 % (I степень). Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 12 (10,1 %) больных, 70...<90 % – у 63 (52,9 %), 50...<70 % – у 23 (19,3 %), 30...<50 % – у 15 (12,6 %) и <30 % – у 6 (5 %). Инфекционные осложнения при проведении лечения по протоколу I отмечены в 84 (70,6 %) случаях и потребовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей),

потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов у 36 (30,2 %) больных, достоверно чаще ($p = 0,02$) встречались в группе высокого риска по сравнению с группой стандартного риска (12 (10,1 %) против 2 (1,7 %)) и в группе среднего риска по сравнению с группой стандартного риска (22 (18,5 %) против 2 (1,7 %)). Инфекционные осложнения (как правило, в сочетании с проявлениями гематологической токсичности) стали причиной увеличения сроков введения химиопрепаратов у 33 (27,7 %) пациентов на $5,3 \pm 3,6$ дня.

Следовательно, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении лечения по протоколу I были гематологическая (I–IV степеней), метаболическая (I–III степеней) токсичность и диспепсический синдром (I–III степеней) (табл. 4).

Таблица 4. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу I

Table 4. Adverse cytostatics effects during protocol I treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	12	10,1	17	14,3	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	29	24,4	23	19,3	0	0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	67	56,3	43	36,1	9	7,6	0	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	12	10,0	0	0	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	14	11,8	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	119	100	0	0	0	0
Коагулологическая Coagulological	69	57,9	34	28,6	2	1,7	0	0
Дыхательная Respiratory	0	0	0	0	0	0	2	1,7
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	3	4,3	13	18,8	37	53,6	16	23,2
нейтропения neutropenia	2	2,9	15	21,7	17	24,6	19	27,5
анемия anemia	0	0	19	27,5	47	68,1	3	4,3
тромбоцитопения thrombocytopenia	0	0	28	40,6	21	30,4	20	28,9
Метаболическая Metabolic	8	6,7	12	10,1	14	11,8	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 69 (57,9 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 69 patients in the study group (57.9 % of all patients included in the toxicity analysis).

При проведении лечения по протоколу I достоверно реже ($p = 0,05$) встречались такие виды тяжелой токсичности, как нефротоксичность, гепатотоксичность, кардиологическая, дыхательная, кожная и коагулологическая. У больных группы высокого риска чаще ($p = 0,02$) встречались гематологическая токсичность и инфекционные осложнения. Для других видов токсичности достоверная связь с группой риска не установлена.

Токсичность лечения по протоколу mM/M

Лечение по протоколу mM/M проводится в течение 56 дней, включает метотрексат (2000 и 5000 мг/м²) и 6-меркаптопурин (25 мг/м²). Лечение по протоколу mM/M показано больным групп стандартного и среднего риска, которых среди 119 пациентов, включенных в анализ токсичности, было 99 (83,2 %). В соответствии с иммунофенотипом ОЛЛ и протоколом лечения 80 (80,8 %) пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественниц (В-ОЛЛ) получили метотрексат в дозе 2000 мг/м² (протокол mM) и 19 (19,2 %) пациентов с ОЛЛ из Т-клеток-предшественниц (Т-ОЛЛ) — 5000 мг/м² (протокол М).

Проявления нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в виде повышения уровней мочевины крови (до 2,5N при I степени и до 5N при II степени) и креатинина (до 1,5N при I степени и до 3N при II степени) отмечены у 36 (36,4 %) больных (табл. 5).

Таблица 5. Нефротоксические эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 5. Nephrotoxicity during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
I	11	13,7	12	63,2
II	8	10,0	5	26,3

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: В-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественниц; Т-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток-предшественниц.
Note. Here and in tables 6, 7: B-ALL — acute lymphoblastic leukemia from B-cells precursors; T-ALL — acute lymphoblastic leukemia from T-cell precursors.

Различий в проявлении нефротоксических побочных эффектов цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных не выявлено. Несмотря на различное число больных в анализируемых по иммунофенотипу группах, отмечено, что нефротоксичность чаще встречалась при Т-ОЛЛ (у 17 (89,5 %) из 19 больных), чем при В-ОЛЛ (у 19 (23,7 %) из 80 больных) ($p = 0,04$). Полученные данные, вероятно, могут быть обусловлены разной дозой метотрексата в протоколе М — 5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ. Нефротоксичность III–IV степеней тяжести (уровень мочевины крови 5,1–10,0N и >10,0N; уровень

креатинина 3,1–6,0N и >6,0N; протеинурия 10 г/л и/или гематурия, требующая заместительной терапии эритроцитарной массой) среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Нефротоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, форсированного диуреза и не стали причиной нарушения сроков лечения по протоколу mM/M.

Гепатотоксичность, оцениваемая по уровням общего билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, была I–IV степеней и отмечалась у 86 (86,7 %) пациентов. Гепатотоксичность не зависела от прогностической группы риска, но чаще ($p = 0,03$) встречалась при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (табл. 6).

Повышение уровня общего билирубина в крови было II–IV степеней, причем IV степень встречалась только у больных Т-ОЛЛ (10,5 %). Рост уровня общего билирубина крови до 3N (III степень) почти в 6 раз чаще отмечался при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (57,9 % против 10,0 %) ($p = 0,03$). Показатели общего билирубина, соответствующие II степени гепатотоксичности, на 12,4 % чаще наблюдались в группе больных В-ОЛЛ.

Рост показателей трансаминаз крови был I–III степеней при Т- и В-ОЛЛ, но только при II степени были получены достоверные различия: у больных, получивших метотрексат в дозе 5000 мг/м², частота встречаемости гепатотоксичности II степени оказалась более чем в 2 раза выше, чем в группе больных, где доза метотрексата была 2000 мг/м² ($p = 0,05$). Повышение уровня щелочной фосфатазы было I–II степеней и не зависело от дозы метотрексата.

Снижение уровня общего белка в крови, как правило (26,2 % при В-ОЛЛ и 26,3 % при Т-ОЛЛ), было I степени, более выраженная гипопроотеинемия (II–III степеней) встречалась в 8,7–21 % случаев и не зависела от дозы метотрексата. При исследовании гипоальбуминемии также не выявлено ее зависимости от дозы метотрексата. Снижение уровня альбумина соответствовало I степени (53,7 % при В-ОЛЛ и 68,4 % при Т-ОЛЛ) и II степени (23,7 % при В-ОЛЛ и 15,8 % при Т-ОЛЛ) анализируемой токсичности.

Биохимические проявления гепатотоксичности не зависели от этапа протокола М и одинаково часто встречались как при 1-м, так и при 4-м введении метотрексата. Гепатотоксические побочные эффекты были купированы назначением инфузионной терапии, заместительной терапии альбумином (в 73 (73,7 %) случаях). Указанные побочные эффекты в 3 (3 %) случаях стали причиной удлинения сроков лечения по протоколу mM/M. Гепатопротекторы вводили при повышении трансаминаз II–III степеней в 23 (23,2 %) случаях.

Диспепсический синдром I–IV степеней наблюдался у 99 (100 %) больных и характеризовался стоматитом, тошнотой/рвотой, диареей/задержкой стула. Достоверных различий в степени выраженности

Таблица 6. Гепатотоксические эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 6. Hepatotoxicity during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
Общий билирубин Total bilirubin				
I	0	0	0	0
II	31	38,7	5	26,3
III	8	10,0	11	57,9
IV	0	0	2	10,5
Аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase				
I	51	63,7	8	42,1
II	15	18,7	8	42,1
III	2	2,5	3	15,8
IV	0	0	0	0
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase				
I	15	18,7	5	26,3
II	13	16,2	7	36,8
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Общий белок Total protein				
I	21	26,2	5	26,3
II	12	15,0	4	21,0
III	7	8,7	2	10,5
IV	0	0	0	0
Альбумин Albumin				
I	43	53,7	13	68,4
II	19	23,7	3	15,8
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0

диспепсического синдрома в зависимости от прогностической группы риска не выявлено (табл. 7).

Стоматит, являющийся одним из наиболее частых побочных эффектов во время лечения метотрексатом в высоких дозах, отмечен у всех (100 %) пациентов. Наиболее часто (85 % при В-ОЛЛ) стоматит был I степени. Более выраженный стоматит (II–III степеней) при В-ОЛЛ наблюдался существенно реже, чем при

Таблица 7. Диспепсический синдром при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 7. Dyspeptic syndrome during protocol mM/M treatment

Степень токсичности Degree of toxicity	В-ОЛЛ (n = 80) B-ALL (n = 80)		Т-ОЛЛ (n = 19) T-ALL (n = 19)	
	n	%	n	%
Стоматит Stomatitis				
I	68	85,0	7	36,8
II	7	8,7	8	42,1
III	5	6,3	3	15,8
IV	0	0	1	5,3
Тошнота/рвота Nausea/vomiting				
I	64	80,0	17	89,4
II	13	16,2	1	5,3
III	3	3,8	1	5,3
IV	0	0	0	0
Диарея Diarrhea				
I	3	3,7	2	10,5
II	3	3,7	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Задержка стула Constipation				
I	0	0	0	0
II	11	13,7	2	10,5
III	3	3,7	1	5,3
IV	0	0	0	0

Т-ОЛЛ, — 15 % против 57,9 % соответственно. Стоматит III степени осложнил лечение 6,3 % больных В-ОЛЛ и 15,8 % больных Т-ОЛЛ. В 1 случае (пациент с Т-ОЛЛ) явления стоматита были IV степени и характеризовались выраженными язвами на слизистой оболочке полости рта, болевым синдромом, невозможностью принимать пищу энтерально, в связи с чем проводилось обезболивание морфином, местная антисептическая терапия и назначено парентеральное питание.

Тошнота и рвота I степени беспокоили 80,0 % пациентов с В-ОЛЛ и 89,4 % пациентов с Т-ОЛЛ, II степени — 16,2 и 5,3 % соответственно. Более выраженные эметогенные побочные эффекты, характеризующиеся частотой эпизодов рвоты от 6 до 10 раз в сутки (III степень токсичности), отмечали в 3,8 % случаев при В-ОЛЛ и в 5,3 % — при Т-ОЛЛ. Кроме этого, следует помнить,

что спинномозговая пункция с эндолюмбальным введением метотрексата проводится под общим обезболиванием, что также повышает эметогенный потенциал проводимого лечения.

Диарея I–II степеней у больных В-ОЛЛ была редким побочным эффектом и отмечалась в 3,7 % случаев. При Т-ОЛЛ данный показатель составил 10,5 %. Задержка стула II–III степеней была редким явлением и осложнила лечение 17,4 % больных В-ОЛЛ и 15,8 % больных Т-ОЛЛ. Следует отметить, что I и IV степени задержки стула среди больных, включенных в исследование, не зафиксированы. Ни в одном случае изменения сроков введения химиопрепаратов в связи с диспепсическим синдромом не происходило.

Нейротоксические побочные эффекты при проведении лечения по протоколу mM/M были представлены изменением настроения (тревожностью, легкой депрессией) и поведения (преходящей вялостью и сонливостью). Данные проявления были I–II степеней и отмечались у 12 (12,1 %) пациентов независимо от дозы метотрексата и прогностической группы риска.

Среди кардиотоксических эффектов проводимой терапии у 11 (11,1 %) больных наблюдались транзиторные нарушения ритма и изменения артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали I степени токсичности. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не зафиксировано.

Побочные дерматологические эффекты цитостатиков характеризовались алопецией (у 100 % больных), которая была обратима. Эритема отмечалась у 4 (21 %) больных Т-ОЛЛ и у 12 (15 %) – В-ОЛЛ и была I степени. Эксфолиативный дерматит выявлен в 1 (1 %) случае (у больной Т-ОЛЛ с длительной элиминацией метотрексата).

Коагулологические нарушения, отмеченные при проведении лечения по протоколу mM/M, характеризовались снижением уровня фибриногена в гемостазиограмме до 0,75N, что соответствовало I степени, и наблюдались у 12 (12,1 %) пациентов. Более выраженные (II–IV степеней) коагулологические эффекты не выявлены. Клинических проявлений коагулологических нарушений не было.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, при проведении лечения по протоколу mM/M не наблюдалась ни в одном случае.

Побочные эффекты со стороны дыхательной системы при проведении лечения по протоколу М не отмечены.

Гематологическую токсичность цитостатиков в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 99 пациентов, которым проводилась оценка токсических явлений на фоне лечения по протоколу М, в возрастной группе старше 5 лет оказались

49 (49,5 %) больных. Гематологическая токсичность была характерна для всех больных и не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата (5000 мг/м² или 2000 мг/м²).

Снижение уровня лейкоцитов крови до 3 тыс/мкл (лейкопения I степени) выявлено у 4 (8,2 %) из 49 больных. Лейкопения II степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл) отмечена в 21 (42,8 %) случае. Лейкопения III степени (снижение уровня лейкоцитов крови до 1 тыс/мкл) осложнила лечение 18 (36,7 %) пациентам. Лейкопения IV степени (уровень лейкоцитов крови ниже 1 тыс/мкл) была характерна для 6 (12,2 %) больных.

Нейтропения I степени при проведении лечения по протоколу mM/M выявлена у 5 (10,2 %) детей, II степени (снижение уровня нейтрофилов крови до 1 тыс/мкл) – у 17 (34,7 %), III степени – у 18 (36,7 %). При нейтропении IV степени уровень нейтрофилов в крови снижается до <0,5 тыс/мкл, данное состояние отмечено у 9 (18,4 %) пациентов. Нейтропения и лейкопения IV степени стали причиной временного (до восстановления показателей лейкоцитов выше 1,0 тыс/мкл и/или нейтрофилов выше 0,5 тыс/мкл) прекращения приема 6-меркаптопурина у 7 (14,3 %) больных.

Тромбоцитопения I степени выявлена у 17 (34,7 %), II степени – у 14 (28,6 %) больных. При проведении лечения по протоколу mM/M выполнение трансфузий тромбоконцентрата не потребовалось.

Снижение уровня гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении лечения по протоколу mM/M было II–III степеней. Снижение уровня гемоглобина II степени (8,0–9,9 г/дл) наблюдалось у 22 (44,9 %) пациентов, III степени (6,5–7,9 г/дл) – у 7 (14,3 %).

Среди метаболических нарушений, в отличие от протокола I, случаев гиперкалиемии не выявлено. В биохимическом анализе крови отмечалась гипокалиемия I степени (у 13 (13,1 %) больных) и II степени (у 12 (12,1 %) больных). Гипокальциемия I степени наблюдалась у 4 (4 %) пациентов. Во всех случаях выявленных электролитных изменений проводилась коррекция инфузионной терапии, что способствовало нормализации электролитного баланса. Изменений концентрации натрия и магния в сыворотке крови не отмечено. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, в нашем исследовании не было.

Снижение массы тела при проведении лечения по протоколу mM/M не превышало 5,0–9,9 % (I степень) и наблюдалось у 11 (11,1 %) пациентов. Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 87 (87,9 %) больных, 70...<90 % – у 12 (12,1 %). Случаев с индексом Карновского/Ланского <70 % не встречалось. Инфекционные осложнения при проведении лечения по протоколу mM/M отмечены в 34 (34,3 %) случаях и потребовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной

недостаточностью II–III степеней), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов, зафиксированы у 6 (6,1 %) больных.

Таким образом, основными токсическими эффектами при проведении лечения по протоколу М оказались гепатотоксичность, гематологическая токсичность, кожная токсичность и диспепсический синдром, отмеченные с различной степенью выраженности у всех (100 %) больных (табл. 8).

При проведении лечения по протоколу mM/M достоверных различий в проявлениях токсичности в зависимости от прогностической группы риска не получено. Статистически достоверные различия получены при анализе показателей токсичности в зависимости от вводимой дозы метотрексата (5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ). Так, нефротоксичность I–II степеней отмечена у 89,5 % больных Т-ОЛЛ,

тогда как при В-ОЛЛ данный показатель составил 23,7 % ($p = 0,04$). Гепатотоксические побочные эффекты также достоверно чаще наблюдались при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Стоматит как один из основных побочных эффектов терапии метотрексатом был отмечен у всех больных, однако II степень выраженности стоматита встречалась чаще при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (42,1 % против 8,7 %; $p = 0,04$). Гематологическая токсичность лечения по протоколу mM/M не зависела от прогностической группы риска и дозы метотрексата. Гематологическая токсичность II степени (в зависимости от показателей лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина и тромбоцитов) отмечалась у 28,6–44,9 % больных, III степени – у 14,3–36,7 % (см. табл. 8). Увеличение интервалов между введениями цитостатиков в связи с развившимися токсическими явлениями выявлено у 22 (22,2 %) пациентов.

Таблица 8. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу mM/M

Table 8. Adverse cytostatics effects during protocol mM/M treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	23	23,2	13	13,1	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	59	59,6	23	23,2	5	5,0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	75	75,7	15	15,1	8	8,1	1	1,0
Нейротоксичность Neurotoxicity	7	7,1	5	5,0	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	11	11,1	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	0	0	98	99,0	1	1,0
Коагулологическая Coagulological	12	12,1	0	0	0	0	0	0
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	4	8,2	21	42,8	18	36,7	6	12,2
нейтропения neutropenia	5	10,2	17	34,7	18	36,7	7	14,3
анемия anemia	0	0	22	44,9	7	14,3	0	0
тромбоцитопения thrombocytopenia	17	34,7	14	28,6	0	0	0	0
Метаболическая Metabolic	13	13,1	12	12,1	0	0	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 49 (49,5 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии по протоколу mM/M).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 49 patients in the study group (49.5 % of all patients included in the toxicity analysis).

Токсичность блоковой полихимиотерапии у больных группы высокого риска

Терапия больных группы высокого риска проводилась по блоковой программе и включала 6 высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии. Анализ токсичности терапии выполнен 20 пациентам группы высокого риска. Оценены максимально выраженные проявления токсичности на протяжении всех 6 блоков лечения.

Нефротоксичность I степени отмечена у 8 (40 %) больных и характеризовалась повышением уровня мочевины крови до 2,5N и/или креатинина до 1,5N. Более выраженные проявления нефротоксичности (II–IV степеней) не встречались.

Гепатотоксичность I степени, характеризующаяся повышением уровня трансаминаз до 2,5N, и/или снижением уровня общего белка в крови до 5,0–6,0 г/дл, и/или снижением уровня альбумина до 3,0–5,0 г/дл, отмечалась у 9 (45 %) больных. Проявления гепатотоксичности II степени зафиксированы в 5 (25 %) случаях. Гепатотоксичности III–IV степеней не было.

Диспепсический синдром осложнял лечение всех 20 (100 %) больных (табл. 9).

Таблица 9. Характеристика диспепсического синдрома у больных группы высокого риска

Table 9. Characteristics of dyspeptic syndrome in high-risk patients

Проявление Symptoms	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Стоматит Stomatitis	0	0	2	10	13	65	5	25
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	6	30	14	70	0	0	0	0
Диарея Diarrhea	2	10	1	5	2	10	0	0
Задержка стула Constipation	0	0	3	15	2	10	0	0
Панкреатит Pancreatitis	0	0	1	5	0	0	0	0

Стоматит имел II–IV степени тяжести: II степень отмечена у 2 (10 %) больных, III степень — у 13 (65 %), IV степень — у 5 (25 %). Тошнота и рвота I степени наблюдались в 6 (30 %) случаях, II степени — в 14 (70 %). Диарея I степени — у 2 (10 %) больных, II степени — у 1 (5 %), III степени — у 2 (10 %). Задержка стула до 48 ч (II степень) осложнила лечение 3 (15 %) пациентов, до 96 ч с развитием паралитического илеуса (III степень) — 2 (10 %). Клинико-инструментальных признаков панкреатита I степени не было. Панкреатит II степени диагностирован у 1 (5 %) больного. Следовательно, при проведении блоков полихимиотерапии в группе высокого риска диспепсический синдром был II–III степеней и отмечен у 70 % детей.

Побочные нейротоксические эффекты были представлены изменением настроения (тревожностью), поведения (со слов родителей, отмечалась вялость), парестезиями, которые по степени выраженности имели I степень у 8 (40 %) больных, II степень — у 2 (10 %). Более выраженные (III–IV степеней) нейротоксические побочные эффекты не встречались.

Кардиологические осложнения проводимой терапии отмечались у 6 (30 %) больных в виде транзиторных нарушений ритма и изменений артериального давления на 5–10 мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой. Выявленные изменения соответствовали I степени. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не зафиксировано.

Осложнения со стороны кожи и придатков наблюдались у всех больных. Алопеция отмечена в 20 (100 %) случаях. Эритема как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу, выявленная у 4 (20 %) пациентов, развивалась к 6-му блоку химиотерапии.

Коагулологические нарушения у больных группы высокого риска при проведении блоковой программы характеризовались появлением кожного геморрагического синдрома (8 (40 %) больных) в виде петехий, что во всех случаях сопровождалось снижением уровня тромбоцитов <25 тыс./мкл в общем анализе крови. Снижение уровня фибриногена на 25 % от нормы (I степень выраженности коагулологических побочных эффектов) отмечено у 6 (30 %) пациентов, на 25–50 % (II степень) — у 3 (15 %). Более выраженные побочные коагулологические и геморрагические эффекты цитостатиков (III–IV степеней) не встречались.

Температурная реакция, обусловленная введением цитостатиков и/или возникшая непосредственно после их введения, не отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу (появление одышки в покое, наряду с гиперемией кожи) IV степени выраженности выявлены у 4 (20 %) больных. Снижение PaO_2 непосредственно с введением цитостатических препаратов не было связано, но отмечалось в 6 (30 %) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развитии пневмонии при проведении блоковой программы терапии у больных группы высокого риска.

Гематологические токсические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI (2-й пересмотр) рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. Среди 20 пациентов группы высокого риска, которым проводили оценку токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказались 11 (55 %) больных. Гематологическая токсичность у всех больных группы высокого риска была IV степени и характеризовалась развитием аплазии кроветворения: снижение уровня лейкоцитов крови <1,0 тыс./мкл и нейтрофилов <0,5 тыс./мкл.

Тромбоцитопения III степени отмечена у 7 (63,6 %) из 11 больных, IV степени — у 4 (36,4 %). Во всех случаях тромбоцитопении IV степени проводили заместительную терапию тромбоконцентратом (от 3 до 8 трансфузий). Анемия III степени выявлена у 8 (72,7 %) из 11 пациентов, IV степени — у 3 (27,3 %). Заместительную терапию эритроцитарной массой/взвесью проводили при анемии III–IV степеней (от 2 до 5 трансфузий).

Среди метаболических нарушений электролитные расстройства характеризовались гипокалиемией и гипокальциемией, что потребовало заместительной терапии глюконатом кальция 10 % и/или хлоридом калия 4 %. Гипокалиемия I степени отмечена у 13 (65 %) из 20 больных группы высокого риска, II степени — у 7 (35 %); гипокальциемия I степени — у 6 (30 %). Более глубокие электролитные и метаболические нарушения не выявлены.

Снижение массы тела при проведении блоковой программы полихимиотерапии имело I степень у 7 (35 %) из 20 больных. Индекс Карновского/Ланского 90–100 %

выявлен у 4 (20 %) больных, 70...<90 % — у 16 (80 %). Инфекционные осложнения отмечены при лейкопении IV степени у всех 20 пациентов, что потребовало парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов, возникли у 15 (75 %) из 20 больных.

Наиболее частые побочные эффекты цитостатиков при проведении блоковой программы приведены в табл. 10.

Основными токсическими явлениями, которые наблюдались при проведении блоковой программы полихимиотерапии, были диспепсический синдром (главным проявлением которого стал стоматит), гематологическая и инфекционная токсичность. Нефротоксичность и кардиологическая токсичность были I степени. Гепатотоксичность, нейротоксичность, коагулологическая

Таблица 10. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении блоковой программы полихимиотерапии

Table 10. Adverse cytostatics effects during high-dose polychemotherapy

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	8	40	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	9	45	5	25	0	0	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	0	0	2	10	13	65	5	25
Нейротоксичность Neurotoxicity	8	40	2	10	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	6	30	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	0	0	0	0	0	0	20	100
Коагулологическая Coagulological	6	30	3	15	0	0	0	0
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	0	0	0	0	0	0	11	100
нейтропения neutropenia	0	0	0	0	0	0	11	100
анемия anemia	0	0	0	0	8	72,7	3	27,3
тромбоцитопения thrombocytopenia	0	0	0	0	7	63,6	4	36,4
Метаболическая Metabolic	13	65	7	35	0	0	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 11 (55 % от всех больных, включенных в анализ токсичности полихимиотерапии по блоковой программе).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 11 patients in the study group (55 % of all patients included in the toxicity analysis).

и метаболическая токсичность были I–II степеней. При проведении статистического анализа отмечена тенденция к повышению степени выраженности и частоты побочных эффектов от 1-го к 6-му блоку терапии, но достоверной зависимости не получено ($p = 0,19$). Нарушение сроков проведения курсов химиотерапии в связи с развившимися токсическими эффектами выявлено у 12 (60 %) детей и было обусловлено гематологической и/или инфекционной токсичностью. Восстановление уровня тромбоцитов >75 тыс/мкл отмечено через $14,4 \pm 7,7$ дня межкурсового перерыва. Повышение уровня лейкоцитов крови >1 тыс/мкл происходило через $15,2 \pm 8,2$ дня перерыва. Гранулоцитарные/гранулоцитарно-макрофагальные колоние-стимулирующие факторы (ГМ-КСФ) не вводили. Увеличение межкурсового интервала в связи с гематологической токсичностью составило от 3 до 9 дней.

Токсичность лечения по протоколу II

Оценка токсичности лечения по протоколу II проведена у 112 больных. Нефротоксичность I степени (повышение уровня мочевины крови до $2,5N$ и/или креатинина до $1,5N$) отмечена в 23 (20,5 %) случаях. Проявления нефротоксичности II степени (повышение уровня мочевины крови до $5N$ и/или креатинина до $3N$) выявлены у 13 (11,6 %) больных. Протеинурия имела I степень у 12 (10,7 %) и возникала, как правило, после 2-го введения циклофосфамида. Гематурия среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Различий в частоте нефротоксических побочных эффектов химиотерапии в зависимости от группы риска не зафиксировано. Случаев нефротоксичности III–IV степеней не выявлено.

Гепатотоксичность при проведении лечения по протоколу II была I–II степеней, отмечалась у 52 (46,4 %) больных и проявлялась повышением уровня билирубина (до $1,5N$), трансаминаз (до $2,5N$ при I степени и до $5N$ при II степени), гипоальбуминемией (до $3,0$ г/дл при I степени и до $2,5$ г/дл при II степени) и/или гипопроteinемией (до $5,0$ г/дл при I степени и до $4,5$ г/дл при II степени). Гепатотоксичность III степени, характеризующаяся ростом уровня трансаминаз крови от $5,1$ до $20,0N$ и/или общего билирубина от $1,5$ до $3,0N$, отмечалась у 4 (3,6 %) больных. Более выраженные признаки гепатотоксичности (IV степени) при проведении лечения по протоколу II не выявлены.

Одновременное повышение уровня трансаминаз и билирубина (до $1,5N$) наблюдалось у 36 (32,1 %) больных. Гипоальбуминемия ($<3,4$ г/дл) и гипопроteinемия ($<6,0$ г/дл), ставшие показаниями для заместительной терапии альбумином, отмечены у 21 (18,7 %) пациента.

Диспепсический синдром при проведении лечения по протоколу II имел I–III степени и отмечался у 85 (75,9 %) больных. Стоматит, как правило, развивался к 41–46-му дню лечения: I степень выявлена у 51 (45,5 %), II степень – у 32 (28,6 %), III степень –

у 2 (1,8 %) больных. Тошнота и рвота I–II степеней (у 100 % пациентов) были обусловлены как эметогенными эффектами цитостатиков, так и средствами для наркоза, используемыми при постановке центрального венозного катетера, выполнении спинномозговых и костномозговых пункций. Тошнота и рвота III–IV степеней при проведении лечения по протоколу II не отмечены. Диарея I степени наблюдалась у 11 (9,8 %) детей, II степени – у 4 (3,6 %), III степени – у 1 (0,9 %). Задержка стула на период до 48 ч (II степень) – у 12 (10,7 %) пациентов, до 96 ч с развитием паралитического илеуса (на 23–24-й день фазы 1 протокола II – после 3-го введения винкристина) – у 2 (1,8 %). Расстройства стула IV степени не зафиксированы.

Нейротоксичность проявлялась перепадами настроения, кратковременной преходящей вялостью (I степень) и наблюдалась у 17 (15,2 %) больных; изменения настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 13 (11,6 %) детей. Нейротоксичность III–IV степеней в нашем исследовании не встречалась.

Кардиологические побочные эффекты выявлялись у 8 (7,1 %) больных и характеризовались транзиторными нарушениями сердечного ритма (как правило, при проведении фазы 1) и изменениями артериального давления на $5–10$ мм рт. ст. по сравнению с возрастной нормой, независимо от фазы протокола II. Клинико-инструментальных проявлений кардиологической токсичности II–IV степеней не было.

Дерматологическая токсичность в виде эритемы I степени как аллергическая реакция на L-аспарагиназу наряду с бронхоспазмом и отеком лица отмечена у 36 (32,1 %) больных. При замене L-аспарагиназы на пэгаспаргазу аллергическая реакция, тем не менее, возникла в 17 (15,2 %) случаях. Клинических проявлений токсичности II–IV степеней тяжести со стороны кожи и ее придатков не зафиксировано.

Геморрагический синдром, обусловленный коагулологическими нарушениями плазменного звена гемостаза (снижение уровня фибриногена и протромбинового времени), при проведении лечения по протоколу II сочетался с тромбоцитопенией IV степени. Изолированное снижение уровня фибриногена до $0,75N$ и/или повышение протромбинового времени до $1,25N$ (I степень) выявлены у 13 (11,6 %) больных. Более выраженные снижение уровня фибриногена и/или повышение протромбинового времени, соответствующие II–IV степеням токсических проявлений, среди больных, включенных в исследование, не отмечены.

Температурная реакция при введении цитостатиков и/или непосредственно после их введения не зарегистрирована ни в одном случае.

Осложнения, обусловленные введением цитостатиков, со стороны дыхательной системы отмечены как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 29 (25,9 %) больных в рамках бронхообструктивного

синдрома (появление одышки в покое, затруднение дыхания, кашель) (IV степень выраженности).

Гематологическая токсичность в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови оценена у 67 (59,8 %) больных возрастной группы старше 5 лет и имела I–IV степени. Лейкопения I степени выявлена у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Среди больных групп среднего и высокого риска лейкопения была более выраженной – II–IV степеней. Снижение уровня лейкоцитов крови до 2 тыс/мкл (II степень) наблюдалось у 4 (5,9 %) больных. Лейкопения III степени встречалась наиболее часто – у 37 (55,2 %) детей, IV степени – у 24 (35,9 %). Следует отметить, что чаще лейкопения III–IV степеней встречалась в группах среднего и высокого риска по сравнению с группой стандартного риска (65,7 и 25,3 % соответственно), но достоверные различия не получены ($p > 0,05$).

Нейтропения I степени выявлена у 2 (2,9 %) больных группы стандартного риска. Среди больных групп среднего и высокого риска нейтропения I степени не встречалась. Снижение уровня нейтрофилов крови II степени наблюдалось у 14 (20,9 %) пациентов, III степени – у 21 (31,3 %), IV степени – у 30 (44,8 %). Как и в случае лейкопении, при нейтропении отмечено более выраженное снижение показателей среди больных групп среднего и высокого риска по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы стандартного риска – 59,3 % против 26,4 %.

Угнетение лейкоцитарного ростка кроветворения, проявляющееся лейко- и нейтропенией в крови, отмечалось на 40–49-й дни лечения по протоколу II, что соответствовало введению цитарабина и продолжающейся терапии 6-меркаптопурином. В целях стимуляции кроветворения ГМ-КСФ не вводились.

Анемический синдром, степень выраженности которого оценивалась по уровню гемоглобина крови, был II–IV степеней. В нашем исследовании I степень (снижение уровня гемоглобина до 10,0 г/дл) не отмечалась. Анемический синдром II степени выявлен у 17 (25,4 %) больных, III степени – у 48 (71,6 %), IV степени – у 2 (2,9 %).

Тромбоцитопения I степени наблюдалась у 11 (16,4 %) больных, II степени – у 39 (58,2 %), III степени – у 8 (11,9 %). В 9 (13,4 %) случаях тромбоциты в общем анализе крови оказались снижены до уровня < 25 тыс/мкл, что соответствовало IV степени гематологической токсичности. В 8 из 9 случаев тромбоцитопении IV степени проводились заместительные трансфузии тромбоконцентрата (1–3 трансфузии).

Отмеченная в нашем исследовании гематологическая токсичность III–IV степеней стала причиной нарушения сроков введения препаратов протокола II у 28 (41,8 %) больных. Отсрочка введения цитостатиков составила 1–5 дней.

Достоверной зависимости степени выраженности гематологической токсичности от прогностической

группы риска при проведении лечения по протоколу II не выявлено.

Среди метаболических нарушений отмечалась гипокальциемия I степени у 13 (11,6 %) больных, II степени – у 10 (8,9 %), III степени – у 2 (1,8 %). При гипокальциемии II–III степеней проводилась коррекция глюконатом кальция. Снижение содержания калия в крови до 3,1 ммоль/л (I степень) наблюдалось у 15 (13,4 %) пациентов, до 2,6 ммоль/л (II степень) – у 11 (9,8 %), что потребовало проведения коррекции инфузионной терапии с добавлением калия хлорида. Снижение концентрации натрия было I степени и отмечалось в 9 (8 %) случаях. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями, не было.

Прогрессирующего снижения массы тела при проведении лечения по протоколу II не наблюдалось. Индекс Карновского/Ланского 90–100 % выявлен у 78 (69,6 %) больных, 70...<90 % – у 26 (23,2 %), 50...<70 % – у 8 (7,1 %). Инфекционные осложнения, потребовавшие парентерального назначения антибиотиков, отмечены в 69 (61,6 %) случаях. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II–III степеней, инфекции мягких тканей), потребовавшие назначения антибиотиков 2–3-й линий и противогрибковых препаратов у 39 (34,8 %) больных, достоверно чаще ($p = 0,04$) встречались в группе высокого риска по сравнению с группой стандартного риска.

Таким образом, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении лечения по протоколу II были гематологическая (I–IV степеней), инфекционная (I–III степеней) токсичность, гепатотоксичность (I–III степеней) и диспепсический синдром (I–III степеней) (табл. 11).

Нефротоксичность, нейротоксичность, кардиологические и коагулологические нарушения при проведении лечения по протоколу II были невыраженными (I–II степеней) и отмечались менее чем у 1/3 больных. При анализе степени выраженности токсических проявлений терапии в зависимости от прогностической группы риска достоверных различий не получено.

Токсичность поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия протокола ALL IC-BFM 2002 проводилась до 24 мес от начала лечения и включала пероральный прием метотрексата и 6-меркаптопурина. Поскольку данный вид лечения не требует госпитализации, большинство больных (87 (73,1 %)), включенных в группу оценки токсичности, получали поддерживающую терапию по месту жительства. В изучение токсичности поддерживающей терапии включены данные о 32 (26,9 %) пациентах, которым проводилась терапия метотрексатом и 6-меркаптопурином в условиях научно-консультативного и/или отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Таблица 11. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении лечения по протоколу II

Table 11. Adverse cytostatics effects during protocol II treatment

Токсичность Toxicity	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нефротоксичность Nephrotoxicity	23	20,5	13	11,6	0	0	0	0
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	27	24,1	25	22,3	4	3,6	0	0
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	51	45,5	32	28,6	2	1,8	0	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	17	15,2	13	11,6	0	0	0	0
Кардиологическая Cardiotoxicity	8	7,1	0	0	0	0	0	0
Кожная Skin	36	32,1	0	0	0	0	0	0
Коагулологическая Coagulological	13	11,6	0	0	0	0	0	0
Дыхательная Respiratory	0	0	0	0	0	0	29	25,9
Гематологическая*: Hematological*:								
лейкопения leukopenia	2	2,9	4	5,9	37	55,2	24	35,9
нейтропения neutropenia	2	2,9	14	20,9	21	31,3	30	44,8
анемия anemia	0	0	17	25,4	48	71,6	2	2,9
тромбоцитопения thrombocytopenia	11	16,4	39	58,2	8	11,9	9	13,4
Метаболическая Metabolic	15	13,4	11	9,8	2	1,8	0	0

*Гематологическую токсичность оценивали для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 67 (59,8 % от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии).

*Hematological toxicity was assessed for patients older than 5 years, of whom there were 67 patients in the study group (59.8 % of all patients included in the toxicity analysis).

Наиболее частыми (отмечены у 100 % больных) видами токсичности были гематологическая и гепатотоксичность. Гематологическая токсичность, как правило, проявлялась лейко- и нейтропенией, тогда как тромбоцитопения при проведении поддерживающей терапии имела I степень и встречалась у 37,5 % пациентов (табл. 12).

При лейкопении II степени тяжести (у 12,5 % больных) метотрексат и 6-меркаптопурин принимали в 100 % случаев, при III степени (46,9 %) дозу препаратов снижали на 50 %, при IV степени (40,6 %) препараты поддерживающей терапии отменяли. Восстановление уровня лейкоцитов крови происходило в течение 7–9 дней, после чего лечение возобновляли.

Анемический синдром был I–II степеней и не требовал заместительной терапии эритроцитсодержащими средами.

Тромбоцитопения отмечалась у 12 (37,5 %) детей. Снижение уровня тромбоцитов крови было до 75 тыс/мкл, что соответствовало I степени. Заместительную терапию тромбоконцентратом не проводили.

При анализе степени выраженности гематологической токсичности в зависимости от прогностической группы риска достоверных различий не получено.

Гепатотоксичность отмечена у всех (100 %) больных, но она имела I–III степени за счет повышения уровня трансаминаз и билирубина в биохимическом анализе крови. Гепатотоксичности IV степени при проведении поддерживающей терапии не зафиксировано (табл. 13).

Как правило, гепатотоксичность корректировали назначением гепатопротекторов, изменений сроков приема химиопрепаратов, обусловленных гепатотоксичными побочными эффектами, не было. Снижение

Таблица 12. Характеристика гематологической токсичности поддерживающей терапии

Table 12. Hematological toxicity of maintenance therapy

Показатель Parameter	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Лейкопения Leukopenia	0	0	4	12,5	15	46,9	13	40,6
Нейтропения Neutropenia	1	3,1	3	9,4	17	53,1	11	34,4
Анемия Anemia	29	90,6	3	9,4	0	0	0	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12	37,5	0	0	0	0	0	0

Таблица 13. Характеристика гепатотоксичности поддерживающей терапии

Table 13. Hepatotoxicity of maintenance therapy

Показатель Parameter	I степень Grade I		II степень Grade II		III степень Grade III		IV степень Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Общий билирубин Total bilirubin	0	0	7	21,9	5	15,6	0	0
Трансаминазы Transaminases	11	34,4	9	28,1	7	21,9	0	0
Общий белок Total protein	4	12,5	0	0	0	0	0	0
Альбумин Albumin	2	6,2	1	3,1	0	0	0	0

уровня общего белка и альбумина было I–II степеней и отмечалось лишь у 4 (12,5 %) больных.

Диспепсический синдром I степени выявлен у 11 (34,4 %) детей. Более выраженные диспепсические расстройства не наблюдались.

Проявлений нефро-, нейро- и кардиологической токсичности не зарегистрировано. Побочные эффекты терапии со стороны кожи, ее придатков, дыхательной системы отсутствовали. Температурная реакция, обусловленная приемом метотрексата и 6-меркаптопурина, не наблюдалась. Геморрагических и метаболических нарушений не было.

Инфекционный синдром при проведении поддерживающей терапии развился у 11 (34,4 %) больных, в 9 (28,1 %) случаях были назначены пероральные антибиотики.

Общее самочувствие детей, как правило, не изменилось, индекс Карновского/Ланского составлял 90–100 %.

Следовательно, поддерживающая терапия протокола ALL IC-BFM 2002 хорошо переносится, не требует заместительной терапии компонентами крови (несмотря на отмеченную гематологическую токсичность у 100 % детей) и назначения парентеральных

антибиотиков. Основные проявления токсичности – гематологическая и гепатотоксичность. Отмеченные варианты токсичности были корригируемы и необратимых последствий не несли.

Обсуждение

Таким образом, при проведении лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность I–IV степеней. Преобладание и степень выраженности того или иного варианта токсичности зависели от этапа протокола. Так, на этапе индукции ремиссии (протокол I) достоверно чаще ($p = 0,02$) среди больных группы высокого риска выявляли гематологическую и инфекционную токсичность. Несколько чаще отмечали нефротоксичность I–II степеней у больных группы высокого риска ($p = 0,09$). Для других вариантов токсичности достоверной корреляции с прогностической группой риска не выявлено. Гематологическая и инфекционная токсичность III–IV степеней, отмеченные при проведении лечения по протоколу I, стали причиной нарушения сроков введения

химиопрепаратов у 1/3 больных (28,6 и 27,7 % соответственно) на $5,3 \pm 3,6$ дня. Токсичность цитостатиков со стороны дыхательной системы IV степени как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу (бронхоспазм, затруднение дыхания) отмечена лишь у 1,7 % больных. Метаболическая токсичность и диспепсический синдром III степени выраженности встречались у 11,8 и 7,6 % больных соответственно. Остальные виды токсичности (гепато-, нейро-, кардио-, коагулологическая, кожная), отмеченные при проведении лечения по протоколу I, были слабо выражены (I–II степеней) и к изменению сроков введения химиопрепаратов не приводили. Индукционная летальность составила 3,2 %, включая смертность от инфекционной токсичности (1,6 %), что соответствует общемировым показателям.

Основу протокола mM/M составляет дифференцированное назначение метотрексата (в дозе 5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ). Именно анализ выраженности токсических проявлений от дозы метотрексата (а не от прогностической группы риска) позволил выявить статистически значимые закономерности. Так, было показано, что нефротоксичность, которая по степени выраженности была I–II степеней, чаще отмечалась при Т-ОЛЛ ($p = 0,04$). Гепатотоксичность, выявленная у 86,7 % больных при проведении лечения по протоколу М, чаще встречалась при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Наиболее показательной оказалась взаимосвязь между дозой вводимого метотрексата и частотой гипербилирубинемии II степени, которая регистрировалась в 6 раз чаще при Т-ОЛЛ по сравнению с В-ОЛЛ ($p = 0,03$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении уровня трансаминаз ($p = 0,05$) и частоты развития стоматита II–III степеней ($p = 0,04$). Терапия гепатотоксикаторами в целях коррекции гепатотоксических проявлений проведена 23,2 % больных. Нарушения сроков введения химиопрепаратов, обусловленные гепатотоксичностью, отмечены у 3 % пациентов. Гематологическая токсичность, как правило, имела II–III степени (44,9 %). Редко (менее чем у 15 % больных) наблюдалась IV степень выраженности гематологической токсичности. Лейко- и/или нейтропения III–IV степеней стали причиной увеличения интервалов между введением химиопрепаратов у 14,3 % больных. Тромбоцитопения III–IV степеней при проведении лечения по протоколу М среди наших больных не встречалась. Инфекционные осложнения отмечены у 34,3 % больных (летальных исходов, обусловленных инфекционной токсичностью проводимой терапии, не было). Другие виды токсичности (нейро-, нефро-, коагулологическая, метаболическая, кардиологическая) были умеренно выражены (I–II степеней) и встречались у 11,1–23,2 % больных. Снижение массы тела (5,0–9,9 % от возрастной нормы), отмеченное при проведении лечения по протоколу I у 41,1 %, на фоне терапии по протоколу mM/M не нарастало.

Больные группы высокого риска после окончания лечения по протоколу I получали дальнейшее лечение по блоковой программе (6 высокоинтенсивных блоков полихимиотерапии), при которой основными видами токсичности явились гематологическая (с развитием лейко-/нейтропении, анемии и тромбоцитопении IV степени у 100 % больных), инфекционная (100 %) токсичность, стоматит III–IV степеней (90 %). Данные проявления токсичности стали причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 60 % детей. Восстановление уровня тромбоцитов >75 тыс/мкл происходило через $14,4 \pm 7,7$ дня после окончания блока химиотерапии. Повышение уровня лейкоцитов крови >1 тыс/мкл происходило через $15,2 \pm 8,2$ дня междукурсового перерыва. ГМ-КСФ не вводили. Увеличение междукурсового интервала составило от 3 до 9 дней. Нефро-, нейро-, гепато-, кардио-, коагулологическая и метаболическая токсичность были I–II степеней тяжести и к нарушению сроков введения химиопрепаратов не привели. В ходе проведения статистического анализа выявлена тенденция к увеличению частоты токсических осложнений по мере терапии (от 1-го к 6-му блоку), но достоверных различий не получено ($p = 0,09$).

Лечение по протоколу II характеризовалось гематологической (100 %) и инфекционной (61,6 %) токсичностью. В связи со снижением показателей крови (гематологическая токсичность III–IV степеней) проводили заместительную терапию эритроцитной взвесью/массой, тромбоконцентратом. Нарушение сроков введения химиопрепаратов в связи с гематологической токсичностью отмечено у 41,8 % больных. Дерматологическая (32,1 %) и дыхательная (25,9 %) токсичность проявлялась эритемой и бронхоспазмом в рамках симптомокомплекса аллергической реакции на L-аспарагиназу. Гепатотоксичность III степени выявлена у 3,6 % детей, гипокальциемия III степени – у 1,8 %. Нефро-, гепато-, нейро-, кардио- и метаболическая токсичность I–II степеней встречались у небольшого числа больных – до 15 %. Диспепсический синдром I–III степеней – у 75,9 %.

Поддерживающая терапия оказалась наименее токсичной. Гематологическая токсичность III–IV степеней была обусловлена лейко- и нейтропенией (87,5 %). Анемия имела I–II степени тяжести (100 %), тромбоцитопения – I степень (37,5 %). Более выраженные проявления анемического (III–IV степеней) и тромбоцитопенического (II–IV степеней) синдромов не встречались. Заместительную терапию препаратами и компонентами крови на этапе поддерживающего лечения не проводили. Гепатотоксичность имела I–III степени и отмечалась у 100 % больных. Гепатотоксичность IV степени в нашем исследовании не встречалась. Инфекционная токсичность, потребовавшая назначения пероральных антибиотиков, наблюдалась у 28,1 % детей. Диспепсический синдром был I степени (34,4 %). Остальные токсические явления со стороны

нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем при проведении поддерживающей терапии не отмечены.

Заключение

Полученные в настоящей работе результаты позволяют считать, что основными видами токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 являются гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность. Не отмечено существенной разницы в заместительной гемокомпонентной терапии при проведении лечения по протоколам I и II, тогда как при терапии по протоколу mM/M потребность в гемотрансфузиях оказалась достоверно ниже ($p = 0,03$). Отличительной чертой спектра токсических проявлений лечения по протоколу mM/M стала достоверно более частая встречаемость стоматита III–IV степеней ($p = 0,04$) по сравнению с протоколами I и II.

Следует отметить, что при проведении полного объема сопроводительной терапии, рекомендованной и детально представленной в протоколе ALL IC-BFM 2002, клинически значимые проявления токсичности терапии (III–IV степеней) были успешно корригируемыми. Не отмечено случаев гепато-, нефротоксичности, требующих проведения экстракорпоральных методов детоксикации. Проявления токсических эффектов химиотерапии не стали непосредственной причиной летальных исходов, за исключением присоединения инфекционных осложнений у 1,6 % больных в периоде постцитостатической аплазии кроветворения, но данный показатель полностью соответствует общемировому. Приемлемый профиль токсичности лечения по протоколу ALL IC-BFM 2002 и высокая эффективность подтверждены возможностями его проведения не только в федеральных, но и в региональных клиниках России [13].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev A.G. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological and organizational aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020;15(3):12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Oncohematology 2020;15(3):12–26. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
3. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D. et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. Neoplasma 2016;63(3):456–61. DOI: 10.4149/316_150910N482
4. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. Onkopediatriya = Onco-pediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.)].
5. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):59–70. (In Russ.)].
6. Fardell J.E., Vetsch J., Trahair T. et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. Pediatr Blood Cancer 2017;64(9). DOI: 10.1002/pbc.26489
7. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of malignant tumors therapy in children: 35 years of clinical experience. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2016;18(1):55–60. (In Russ.)].
8. Ramalingam R., Kaur H., Scott J.X. et al. Evaluation of cytogenetic and molecular markers with MTX-mediated toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Cancer Chemother Pharmacol 2022;89(3):393–400. DOI: 10.1007/s00280-022-04405-7
9. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70. [Gur'eva O.D., Savel'eva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of chemotherapy toxicity clinical variants in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].
10. Nghia H., Huu Than H., van Dong C. et al. The effects of NUDT15 and TPMT variants on mercaptopurine treatment in Vietnamese pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Hematol Oncol 2022;1–10. DOI: 10.1080/08880018.2022.2035027
11. Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
12. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. Nihon Rinsho 2003;61(6):937–42.
13. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM

2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования

и клиническая практика 2022;15(2): 119–29. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. ALL-IC BFM 2002 protocol: treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicen-

ter clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, Т.С. Бelysheva: разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, T.S. Belysheva: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, statistical analysis, article writing, scientific article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.С. Бelysheva / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 323 от 06.10.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 323 dated 06.10.2003.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.