



Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии

Е.С. Лыгина¹, Е.А. Андреева¹, М.А. Русина², Ю.В. Диникина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Елена Сергеевна Лыгина lyginale@yandex.ru

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении острых лейкозов (ОЛ) у детей, осложнения, как в дебюте заболевания, так и возникающие в результате противоопухолевой терапии, остаются основной причиной ранней летальности, которая варьирует от 3 до 20 %.

Цель исследования – оценка частоты, тяжести, этиологии, факторов риска, исходов осложнений ОЛ у детей в дебюте заболевания и на этапе индукционной химиотерапии (ИХТ).

Материалы и методы. Выполнена ретроспективная оценка осложнений ОЛ в дебюте и во время ИХТ за период с 2016 по 2022 г. Полученные результаты сопоставлены с данными международной литературы.

Результаты. В исследовании проанализированы 92 случая ОЛ у детей в возрасте от 5 мес до 17 лет. У 75 пациентов имел место острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 17 – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). У 1 (1,3 %) пациента с ОЛЛ и у 5 (29,4 %) с ОМЛ сопутствующим диагнозом был синдром Дауна. В дебюте ОЛ у 34 (36,9 %) пациентов было диагностировано течение инфекции, из них у 27 (36 %) и 7 (41,2 %) пациентов с ОЛЛ и ОМЛ соответственно. В обеих когортах преобладали фебрильная нейтропения (55,5 %; $n = 15$ против 14,3 %; $n = 1$), пневмония (25,9 %; $n = 7$ против 71,4 %; $n = 5$), энтероколит (7,4 %; $n = 2$ против 14,3 %; $n = 1$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно. Ввиду отсутствия контроля над инфекцией у 5 (29,4 %) пациентов с ОМЛ и у 13 (17,3 %) с ОЛЛ ИХТ была отложена до стабилизации состояния и достижения контроля над инфекцией. В периоде ИХТ частота инфекционных осложнений составила 81,3 % ($n = 61$) и 100 % ($n = 17$) у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ соответственно. Доминировали энтероколит (41,2 %; $n = 7$ против 34,4 %; $n = 21$), фебрильная нейтропения (29,4 %; $n = 5$ против 37,7 %; $n = 23$), пневмония (47,1 %; $n = 8$ против 29,5 %; $n = 18$), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (11,8 %; $n = 2$ против 8,2 %; $n = 4$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно. По этиологии преобладали бактериальные инфекции, составляя в группах ОМЛ и ОЛЛ 32 % ($n = 8$) и 36,8 % ($n = 35$) соответственно. У пациентов с ОМЛ было зарегистрировано большее число случаев инвазивных микозов – 23,5 % ($n = 4$) против 14,8 % ($n = 11$). Неинфекционные осложнения были диагностированы у 32,6 % ($n = 30$) пациентов с преобладанием в группе ОЛЛ (34,6 %; $n = 26$ против 23,5 %; $n = 4$). Гиперлейкоцитоз в дебюте лейкоза обуславливал развитие таких осложнений, как лейкостаз (11,8 %; $n = 2$) и синдром острого лизиса опухоли (11,8 %; $n = 2$). Наиболее частыми постцитостатическими осложнениями при ОЛЛ были винкристиновая полинейропатия (61,5 %; $n = 16$), геморрагический синдром (15,4 %; $n = 4$), метотрексат-индуцированная энцефалопатия (15,4 %; $n = 4$), синдром острого лизиса опухоли (11,5 %; $n = 3$). В случаях ОМЛ самым частым вариантом неинфекционных осложнений были геморрагические (75 %; $n = 3$). Индукционная летальность в группе ОЛЛ составила 2,6 % ($n = 2$), в группе пациентов с ОМЛ показатель был выше – 11,8 % ($n = 2$), однако следует отметить, что все случаи смерти зарегистрированы у детей с синдромом Дауна. Основной причиной летальности в обеих группах были тяжелые инфекционные осложнения на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения. Летальных исходов, ассоциированных с неинфекционными осложнениями, а также с химиоиндуцированной токсичностью, не зарегистрировано.

Заключение. Основным вариантом токсичности у детей в дебюте ОЛ и в период ИХТ остаются инфекционные осложнения различной этиологии, при этом у пациентов с ОМЛ регистрируется большая частота инвазивных микозов (23,5 % против 14,8 %). Несмотря на высокую частоту химиоиндуцированной токсичности, показатель летальности при ОЛЛ остается низким, составив в нашей когорте 2,6 %. В группе ОМЛ он был выше – 11,8 %, но следует отметить, что все случаи имели место у пациентов с синдромом Дауна. Ни в одной из исследуемых когорт смертей вследствие осложнений неинфекционной природы не зарегистрировано.

Ключевые слова: индукционная летальность, острый лейкоз, дети, химиотерапия, токсичность, инфекционное осложнение

Для цитирования: Лыгина Е.С., Андреева Е.А., Русина М.А., Диникина Ю.В. Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии. Онкогематология 2023;18(4):213–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-213-224>

Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy

E.S. Lygina¹, E.A. Andreeva¹, M.A. Rusina¹, Yu.V. Dinikina^{1,2}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Lygina lyginale@yandex.ru

Background. Despite the progress achieved in the treatment of acute leukemia (AL) in children, complications, both at the disease onset and those resulting from antitumor therapy, remain the main cause of early mortality, which varies from 3 to 20 %.

Aim. To assess the frequency, severity, etiology, risk factors, and outcomes of AL complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy (ICT).

Results. The study analyzed 92 cases of AL in children aged from 5 months to 17 years. 75 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), 17 had acute myeloid leukemia (AML). In 1 (1.3 %) patient with ALL and in 5 (29.4 %) with AML, a concomitant diagnosis was Down syndrome. At the AL onset, 34 (36.9 %) patients were diagnosed with infection, of which 27 (36 %) and 7 (41.2 %) patients had ALL and AML, respectively. In both cohorts, febrile neutropenia (55.5 %; $n = 15$ vs. 14.3 %; $n = 1$), pneumonia (25.9 %; $n = 7$ vs. 71.4 %; $n = 5$), enterocolitis (7.4 %; $n = 2$ vs. 14.3 %; $n = 1$) predominated in both cohorts for AML and ALL, respectively. Due to uncontrolled infection in 5 (29.4 %) patients with AML and 13 (17.3 %) with ALL, ICT was delayed until the condition stabilized and the infection was controlled. During ICT, the incidence of infectious complications was 81.3 % ($n = 61$) and 100 % ($n = 17$) in patients with ALL and AML, respectively. The most common types were enterocolitis (41.2 %; $n = 7$ vs. 34.4 %; $n = 21$), febrile neutropenia (29.4 %; $n = 5$ vs. 37.7 %; $n = 23$), pneumonia (47.1 %; $n = 8$ vs. 29.5 %; $n = 18$), catheter-associated bloodstream infection (11.8 %; $n = 2$ vs. 8.2 %; $n = 4$) in AML and ALL, respectively. By etiology, bacterial infections predominated, accounting for 32 % ($n = 8$) and 36.8 % ($n = 35$) in the AML and ALL groups, respectively. More cases of invasive mycoses were reported in AML patients – 23.5 % ($n = 4$) versus 14.8 % ($n = 11$). Non-infectious complications were diagnosed in 32.6 % ($n = 30$) of patients with a predominance in ALL group (34.6 %; $n = 26$ vs. 23.5 %; $n = 4$). Hyperleukocytosis at the leukemia onset caused such complications as leukostasis (11.8 %; $n = 2$) and acute tumor lysis syndrome (11.8 %; $n = 2$). The most common post-cytostatic complications in ALL were vincristine polyneuropathy (61.5 %; $n = 16$), hemorrhagic syndrome (15.4 %; $n = 4$), methotrexate-induced encephalopathy (15.4 %; $n = 4$), acute tumor lysis syndrome (11.5 %; $n = 3$). In AML cases, the most common type of non-infectious complications were hemorrhagic (75 %; $n = 3$). Induction mortality in the ALL group was 2.6 % ($n = 2$), in the AML group it was higher – 11.8 % ($n = 2$), however, it should be noted that all deaths were registered in children with Down syndrome. The main cause of mortality in both groups was severe infections secondary to chemotherapy-induced hematopoietic aplasia. There were no deaths associated with non-infectious complications or chemotherapy-induced toxicity.

Conclusion. The main type of toxicity in children at the AL onset and during ICT remains infectious complications of various etiologies, while in AML patients a higher frequency of invasive mycoses is registered (23.5 % vs. 14.8 %). Despite the high incidence of chemo-induced toxicity, the mortality rate in ALL remains low, amounting to 2.6 % in our cohort. In the AML group, mortality was higher – 11.8 %, but it should be noted that all cases occurred in patients with Down syndrome. There were no deaths due to non-infectious complications in any of the study cohorts.

Keywords: induction mortality, acute leukemia, children, chemotherapy, toxicity, infectious complication

For citation: Lygina E.S., Andreeva E.A., Rusina M.A., Dinikina Yu.V. Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction chemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):213–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-213-224>

Введение

Острые лейкозы (ОЛ) в настоящее время занимают 1-е место в структуре детской онкологической заболеваемости [1–3], при этом у пациентов в возрасте до 15 лет доминирующим вариантом ОЛ является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), случаи которого регистрируются примерно в 5 раз чаще, чем острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), составляя 75 и 15–20 % всех случаев ОЛ соответственно [1]. За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи

в терапии ОЛ за счет использования программных риск-адаптированных режимов противоопухолевой терапии, в результате чего 5-летняя общая выживаемость достигла 80 % [1, 4] при ОЛЛ и 60–70 % при ОМЛ [1].

Клиническая картина дебюта ОЛ крайне вариabельна – от случаев нетяжелой цитопении до развития жизнеугрожающих состояний, обусловленных гиперлейкоцитозом, инфекционными и геморрагическими осложнениями. Следует подчеркнуть, что только

своевременная верификация диагноза и госпитализация в специализированный стационар позволят минимизировать риски указанных осложнений и атрибутивной летальности на ранних этапах терапии.

Лечение ОЛ высокоинтенсивно и включает многокомпонентную химиотерапию в комбинациях с иммунной/таргетной (например, ингибиторы протеинкиназ, мультикиназные ингибиторы, биспецифические антитела, CAR-T-клетки (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, T-клетки с химерным антигенным рецептором)) и (при наличии показаний) лучевой терапией [5], что обуславливает высокую вероятность развития осложнений со стороны различных органов и систем в периоды химиоиндуцированной аплазии кроветворения [1, 6]. Следует отметить, что наибольшая частота таких случаев имеет место в период индукционной химиотерапии (ИХТ) [1, 6]. Основными факторами риска их тяжелого течения будут являться глубина и длительность постцитостатического цитопенического синдрома (агранулоцитоз, тромбоцитопения), а также статус основного заболевания [1]. По данным проводимых исследований, частота индукционной летальности у пациентов с ОЛ составляет от 1,1 до 25 % [1, 7, 8], а наиболее частой причиной смерти остаются инфекционные осложнения [7, 9, 10].

Профилактика и своевременное купирование ожидаемых осложнений терапии ОЛ путем своевременной коррекции сопроводительного лечения являются основными задачами врачей-специалистов, что в том числе и будет определять исходы заболевания. На сегодняшний день количество публикаций, посвященных оценке токсичности ИХТ, немногочисленны [11], тем не менее проблема сохраняет свою высокую актуальность.

Цель исследования – представить особенности манифестации ОЛ у детей с оценкой проведенных курсов ИХТ, вариантов лекарственно-ассоциированной токсичности, их степени тяжести, исходов. Полученные данные сопоставить с результатами международных исследований.

Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка случаев ОЛЛ и ОМЛ у пациентов детского возраста в дебюте заболевания и после проведенных курсов ИХТ за период с октября 2016 г. по октябрь 2022 г. Терапия проводилась в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Первичная диагностика ОЛ, а также оценка ответа на ИХТ включали цитологическое исследование, иммунофенотипирование костного мозга и ликвора, молекулярно-генетическое (полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*) и цитогенетическое исследования костного мозга. Критериями для установки диагноза ОЛЛ и ОМЛ являлось обнаружение 25 % и более бластных клеток в костном

мозге с соответствующими морфологическими и цитохимическими признаками. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливалась линейная принадлежность лимфобластов и миелобластов. Определение цитогенетических подгрупп выполняли на основании результатов молекулярно-генетического исследования [12, 13]. Терапию ОЛЛ проводили в соответствии с протоколами ALL-MB 2015 [14], ALL-BFM 2000 [15], INTERFANT 06 [16], ОМЛ – ОМЛ-MRD-2018 [17], AML-BFM 2004 [18], ОПЛ 2008 [19], AML DS 2006 [20].

Химиоиндуцированная токсичность определялась как развитие осложнений, ассоциированных с проведением химиотерапии, включая постцитостатическую аплазию кроветворения, все варианты органной токсичности. Для оценки степени токсичности проводимой терапии и регистрируемых осложнений использовали критерии СТСАЕ 5.0 [21].

Всем пациентам выполняли оценку инфекционного статуса как в дебюте ОЛ, так и на фоне проводимой противоопухолевой терапии, а также других осложнений, ассоциированных с течением основного заболевания, включая синдром острого лизиса опухоли (СОЛО), геморрагический синдром и другие органические нарушения.

Используемыми методами диагностики вышеуказанных осложнений были микроскопическая, микробиологическая, серологическая диагностика биологических жидкостей (крови, ликвора, мочи, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)), раневого отделяемого (при наличии), кала, мазков из зева; клинический и биохимический анализы крови (креатинин, мочевины, трансаминазы, электролиты, мочевины, лактатдегидрогеназа, общий билирубин и его фракции), коагулограмма, контроль маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген), полимеразная цепная реакция крови в целях контроля вирусных инфекций (вирусы простого герпеса 1, 2, 6-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), определение галактоманна в сыворотке крови и БАЛ путем иммуноферментного метода с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ. В качестве визуализирующих методов диагностики при наличии показаний использовали компьютерную томографию органов грудной клетки, придаточных пазух носа, брюшной полости, малого таза, ультразвуковое исследование внутренних органов/мягких тканей, магнитно-резонансную томографию головного и/или спинного мозга.

Объем стартовой и этиотропной противомикробной терапии определялся этиологией и локализацией инфекционного процесса, степенью нейтропении и ее ожидаемой длительностью, периодом лечения

основного заболевания (сутки ИХТ), вероятностью развития межлекарственных взаимодействий (например, винкристин и препараты азольного ряда) и/или наличием противопоказаний со стороны других органов и систем (например, исключение амикацина при остром повреждении почек вследствие течения СОЛО). У пациентов при повышении температуры $>37,8$ °C и абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9$ /л или ожидаемом их снижении до $<0,5 \times 10^9$ /л, в случаях отсутствия верификации возбудителя и/или очага инфекции, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), состояние расценивалось как фебрильная нейтропения [22, 23]. Все пациенты получали стартовую антибактериальную терапию широкого спектра действия с последующей эскалацией/модификацией в зависимости от результатов дообследования. Для статистической обработки данных использовали программу GraphPad Prism версии 8.3.1. Был выполнен анализ данных научной литературы в базах PubMed, ClinicalKey и Elibrary по особенностям течения ОЛ в дебюте и периоде ИХТ у детей от 0 до 18 лет.

Результаты

Общее число больных ОЛ исследуемой когорты составило 92, из них с диагнозом ОЛЛ – 75 (81,5 %), с ОМЛ – 17 (18,5 %). Медиана возраста составила 5 лет (от 5 мес до 17 лет) и 7 лет (от 5 мес до 17 лет) соответственно. В группе ОЛЛ преобладали мальчики (1,27:1), ОМЛ – девочки (1:1,12) (табл. 1).

Диагностированными вариантами врожденной сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп были синдромы Неймегена (1,1 %; $n = 1$), Блума (1,1 %; $n = 1$), Дауна (СД) (1,1 %; $n = 1$), дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) (1,1 %; $n = 1$), незавершенный остеогенез (1,1 %; $n = 1$) и нейрофиброматоз 1-го типа (1,1 %; $n = 1$). Следует отметить, что преобладали случаи СД с частотой 29,4 % ($n = 5$) при ОМЛ и 1,3 % ($n = 1$) при ОЛЛ (см. табл. 1). У 2 (33,3 %) из них диагностированы врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой/межпредсердной перегородки). Также требующими внимания перенесенными заболеваниями были саркома Юинга правой височной кости (1,1 %; $n = 1$) и ОМЛ (1,1 %; $n = 1$) с анамнезом интенсивной противоопухолевой терапии. У 1 пациента в структуре CMMRD имело место сочетание ОЛЛ с глиомой высокой степени злокачественности лобной доли.

Доминирующим иммунологическим вариантом ОЛЛ в исследуемой группе был ВII, составляя 80 % ($n = 60$) (рис. 1). На основании стратифицирующих факторов риска согласно протоколу ALL-MB 2015 в большинстве случаев пациенты были отнесены в группы А (28 %; $n = 21$), В (17,3 %; $n = 13$) и 1221-SR (21,4 %; $n = 16$) (табл. 2). Группу высокого риска составили только 4 % ($n = 3$) исследуемой когорты. Мо-

лекулярно-генетические альтерации при ОЛЛ определялись у 34,7 % ($n = 26$) пациентов, при этом наиболее частым (80,8 %; $n = 21$) было наличие химерного транскрипта *ETV6-RUNX1*/t(12;21). Редкими генетическими аномалиями являлись *BCR-ABL*/t(9;22) (7,8 %; $n = 2$), *DBF4B/DYNC2H1*/t(11;17) (3,8 %; $n = 1$), *E2A-PBX1*/t(1;19) (3,8 %; $n = 1$), *KMT2A-AFF1*/t(4;11) (3,8 %; $n = 1$) (рис. 2).

В когорте пациентов с ОМЛ доминировали случаи М7-варианта (41,2 %; $n = 7$), при этом у 71,4 % ($n = 5$) больных таковой диагностировался при СД. Другими вариантами были М1 (17,6 %; $n = 3$), М2, М3, М5 с равнозначной частотой встречаемости 11,8 % ($n = 2$) и М4 (5,8 %; $n = 1$) (рис. 3). Частота молекулярно-генетических альтераций в группе ОМЛ составила 29,4 % ($n = 5$) с преобладанием мутации в гене *NPM1*, диагностированной в 11,8 % ($n = 2$) случаев. Реже встречались такие генетические аномалии, как *inv16* (5,8 %; $n = 1$), *PML-RAR α* (5,8 %; $n = 1$), *FLT3* (5,8 %; $n = 1$) (рис. 4). У 1 пациентки обнаружена герминальная мутация в гене *BLM* (с.1642C>T), ассоциированная с синдромом Блума, но не имеющая самостоятельного стратифицирующего значения при ОМЛ. Решение о необходимости выполнения молекулярно-генетического исследования у пациентки было обусловлено наличием фенотипических особенностей в виде низкорослости, маленького размера стоп, кистей, высокого тембра голоса. Наличие неблагоприятных генетических аномалий в 41,2 % ($n = 7$) случаев определило группу высокого риска заболевания.

В дебюте ОЛ основными видами осложнений были инфекционные, частота которых составила 36,9 % ($n = 34$), из них в группе ОЛЛ – 36 % ($n = 27$), в ОМЛ – 41,2 % ($n = 7$). В обеих когортах преобладали фебрильная нейтропения (55,5 %; $n = 15$ против 14,3 %; $n = 1$), пневмония (25,9 %; $n = 7$ против 71,4 %; $n = 5$), энтероколит (7,4 %; $n = 2$ против 14,3 %; $n = 1$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно и поражение ЛОР-органов

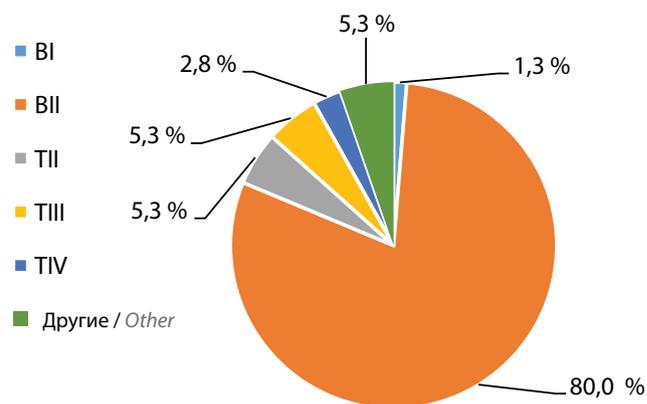


Рис. 1. Распределение иммунологических вариантов впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза в исследуемой когорте больных

Fig. 1. Immunological variants distribution of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in the study cohort of patients

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Table 1. Characteristics of patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

Характеристика Characteristic	Острый лимфобластный лейкоз (n = 75) Acute lymphoblastic leukemia (n = 75)	Острый миелобластный лейкоз (n = 17) Acute myeloid leukemia (n = 17)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	42 (56) 33 (44)	8 (47,1) 9 (52,9)
Медиана возраста (диапазон) Median age (range)	5 лет (5 мес–17 лет) 5 years (5 months–17 years)	7 лет (5 мес–17 лет) 7 years (5 months–17 years)
Группа высокого риска, n (%) High risk group, n (%)	3 (4)	7 (41,2)
Синдром Дауна, n (%) Down syndrome, n (%)	1 (1,3)	5 (29,4)
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	14 (18,7)	3 (17,6)
Задержка сроков инициации индукционной химиотерапии: Delaying the start of induction chemotherapy: частота, n (%) frequency, n (%) медиана (диапазон), дни median (range), days	13 (17,3) 7 (2–37)	5 (29,4) 15 (7–35)
Инфекционные осложнения, n (%): Infectious complications, n (%): частота frequency бактериальная этиология bacterial etiology инвазивные микозы invasive mycoses	61 (81,3) 35 (36,8) 11 (14,8)	17 (100) 8 (32,0) 4 (23,5)
Достижение инфекционного контроля, медиана (диапазон), дни Infection control achievement, median (range), days	7 (1–30)	7 (3–36)
Постцитостатическая аплазия кроветворения, медиана (диапазон), дни Postcytostatic aplasia, median (range), days	28 (0–62)	31 (4–53)
Наблюдение в палате реанимации и интенсивной терапии, n (%) Treatment in the intensive care unit, n (%)	9 (12,0)	5 (29,4)
Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, n (%) Use of granulocyte colony-stimulating factor, n (%)	7 (9,3)	7 (41,2)
Неинфекционные осложнения, n (%) Non-infectious complications, n (%)	26 (34,6)	4 (23,5)
Причины летальности, n (%): Causes of mortality, n (%): инфекционные осложнения infectious complications неинфекционные осложнения non-infectious complications	2 (2,6) 0	2 (11,8) 0

только в группе ОЛЛ (отит, мастоидит, полисинусит – 14,8 % (n = 4)) (рис. 5).

К редким вариантам инфекций были отнесены аппендикулярный инфильтрат (2,9 %; n = 1), парво-

вирусная инфекция с поражением костного мозга (2,9 %; n = 1).

В целях достижения инфекционного контроля до инициации противоопухолевого лечения пациентам

Таблица 2. Распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом по терапевтическим группам, %

Table 2. Distribution of patients with acute lymphoblastic leukemia by therapeutic groups, %

Протокол лечения Treatment protocol	Группа Group									
	A	B	C	D1	D2	F	1221-SR	1221-IR	T-LR	T-IR
ALL-MB 2015	28	17,3	2,7	4	1,3	2,7	21,4	4	4	9,3
INTERFANT 06, ALL-BFM 2000	Стандартный риск Standard risk			Промежуточный риск Intermediate risk			Высокий риск High risk			
	1,3			0			4			

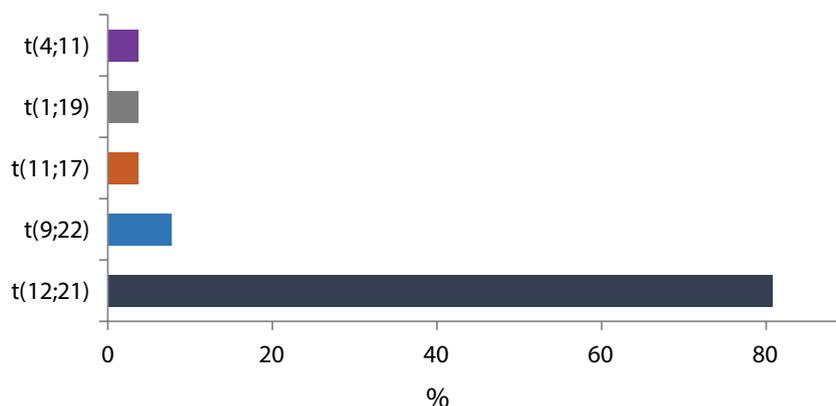


Рис. 2. Распределение цитогенетических транслокаций у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Fig. 2. Distribution of cytogenetic aberrations in patients with acute lymphoblastic leukemia

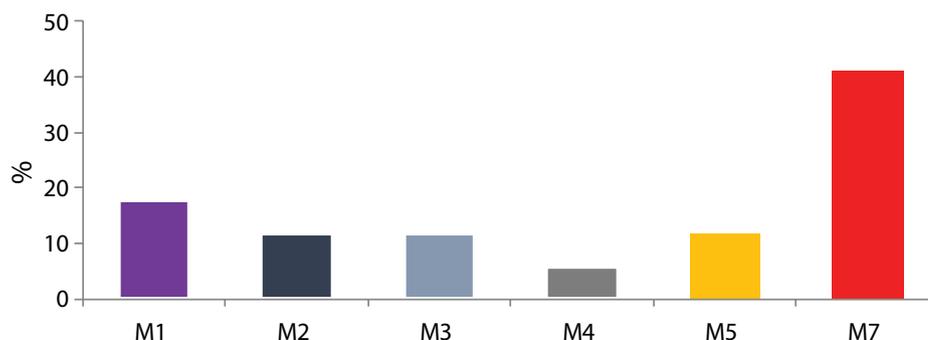


Рис. 3. Распределение вариантов острого миелобластного лейкоза по морфологической франко-американско-британской (FAB) классификации в исследуемой когорте больных

Fig. 3. Distribution of acute myeloid leukemia variants according to the morphological French-American-British (FAB) classification in the study cohort of patients

проводили противомикробную терапию, объем которой определяли в соответствии с индивидуальными особенностями течения заболевания (см. раздел «Материалы и методы»). В связи с необходимостью достижения инфекционного контроля противоопухолевая терапия была отложена у 29,4 % ($n = 5$) пациентов с ОМЛ и у 17,3 % ($n = 13$) пациентов с ОЛЛ, при этом медиана времени до инициации ИХТ составила 15 (7–5) и 7 (2–37) дней при ОМЛ и ОЛЛ соответственно (см. табл. 1).

Из неинфекционных осложнений в дебюте ОЛ зарегистрированы в 2 (11,8 %) случаях лейкостаз и в 2 (11,8 %) – СОЛО, обусловленные наличием гиперлейкоцитоза, который наблюдался у 18,5 % ($n = 17$) пациентов. Показания к началу специфической терапии в неотложном порядке были у 12 % пациентов с ОЛЛ и у 5,9 % пациентов с ОМЛ в связи с наличием гиперлейкоцитоза и/или развитием жизнеугрожающих состояний (лейкостаз (2,2 %), синдром сдавления дыхательных путей опухолевой массой (1,08 %)).

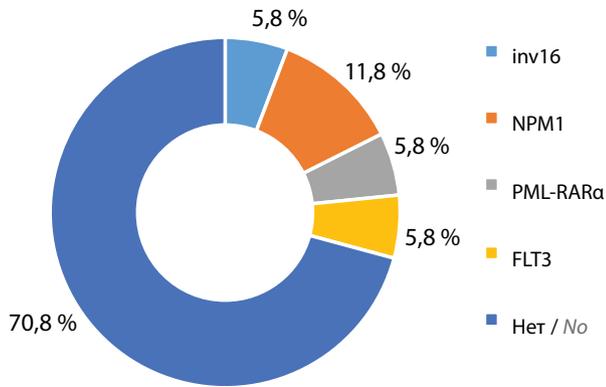


Рис. 4. Частота молекулярно-генетических альтераций у пациентов с острым миелобластным лейкозом
Fig. 4. Frequency of molecular genetic aberrations in patients with acute myeloid leukemia

Инфекционные осложнения являлись основным вариантом токсичности ИХТ с частотой развития 81,3 % ($n = 61$) при ОЛЛ и 100 % ($n = 17$) при ОМЛ (см. табл. 1). В обеих когортах доминировали энтероколит (41,2 %; $n = 7$ против 34,4 %; $n = 21$), фебрильная нейтропения (29,4 %; $n = 5$ против 37,7 %; $n = 23$), пневмония (47,1 %; $n = 8$ против 29,5 %; $n = 18$), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (11,8 %; $n = 2$ против 8,2 %; $n = 5$) при ОМЛ и ОЛЛ соответственно (рис. 6). В группе ОЛЛ у 8,2 % ($n = 5$) пациентов имела место генерализация инфекционного процесса с развитием сепсиса. Достоверных факторов риска развития тяжелых инфекций у пациентов с ОЛ в нашей когорте не выявлено. Тем не менее следует отметить, что в группе ОМЛ все случаи летальности (11,8 %; $n = 2$) вследствие инфекционных осложнений были зарегистрированы у пациентов с СД.

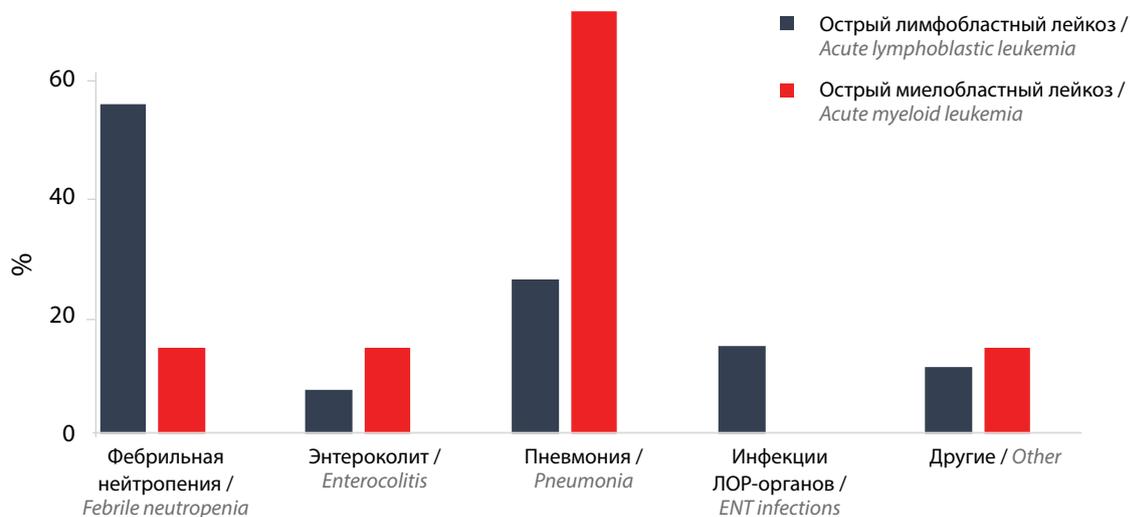


Рис. 5. Типы инфекционных осложнений у детей в дебюте острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза
Fig. 5. Types of infectious complications in children at the onset of acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

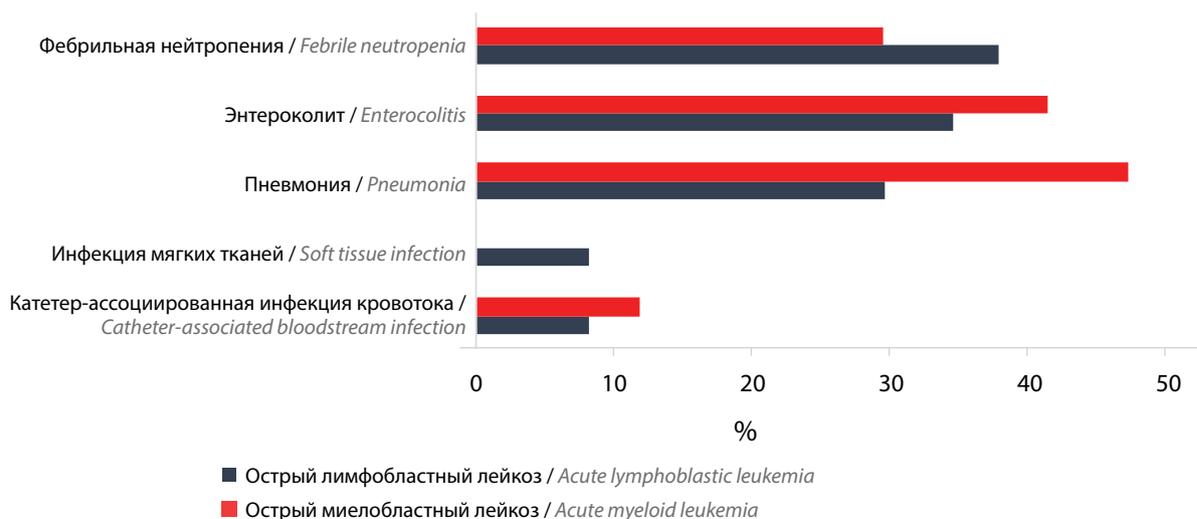


Рис. 6. Варианты инфекционных осложнений в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом
Fig. 6. Types of infectious complications during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

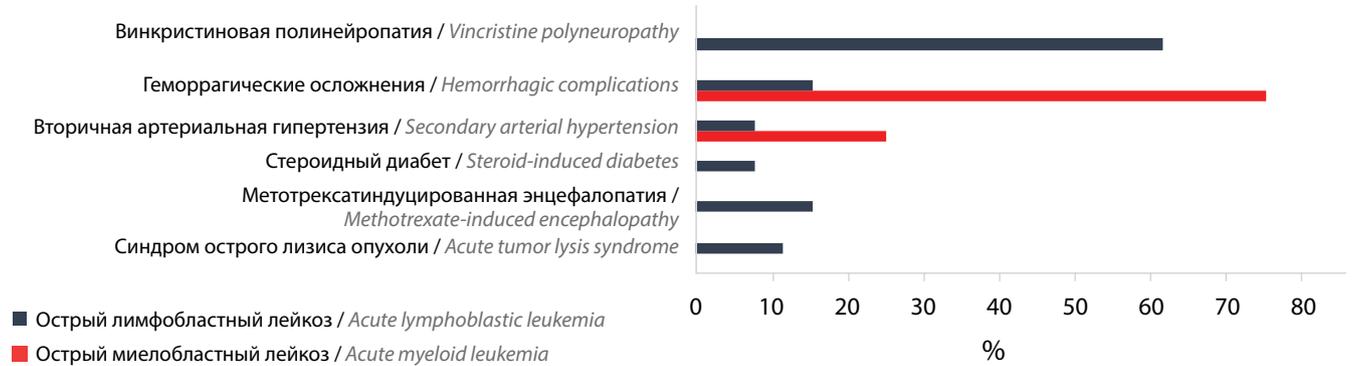


Рис. 7. Частота неинфекционных осложнений в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Fig. 7. Frequency of non-infectious complications during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

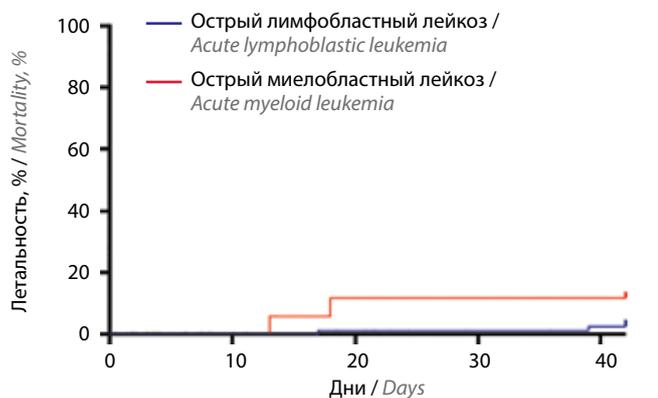


Рис. 8. Летальность в период индукционной химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом

Fig. 8. Mortality during induction chemotherapy in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

В обеих группах среди этиологических факторов инфекции доминировали бактериальные возбудители, составляя 36,8 % ($n = 35$) у пациентов с ОЛЛ и 32 % ($n = 8$) у пациентов с ОМЛ, при этом наиболее частыми штаммами были *Enterococcus faecium* (18,3 %; $n = 22$) и *Klebsiella pneumoniae* (5,8 %; $n = 7$). Инфекции смешанной этиологии (бактерии + грибы (3,3 %; $n = 4$), бактерии + грибы + вирусы (0,8 %; $n = 1$), грибы + вирусы (0,8 %; $n = 1$)) составили до 5 % случаев в обеих группах. В 42,5 % ($n = 51$) инфекционных осложнений идентифицировать возбудителя не удалось. Тяжелое течение инфекции, ассоциированное с полирезистентными штаммами грамотрицательных возбудителей, имело место у 10,7 % ($n = 8$) пациентов с ОЛЛ и требовало назначения антибактериальных препаратов группы резерва (цефтазидим/авибактам, азтреонам, тигециклин). У пациентов с ОМЛ нами диагностировано большее число инвазивных микозов – 23,5 % ($n = 4$), что значительно превысило число случаев таковых при ОЛЛ (14,8 %; $n = 11$) (см. табл. 1). Во всех случаях (100 %; $n = 15$) имел место инвазивный аспергиллез легких. Медиана времени до достижения контроля над инфекцией в обеих когортах составила 7 дней (см. табл. 1).

В переводе в палату реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния нуждались 12 % ($n = 9$) пациентов с ОЛЛ и 29,4 % ($n = 5$) пациентов с ОМЛ, что было обусловлено развитием дыхательной недостаточности (42,8 %; $n = 6$), нестабильной гемодинамики (21,4 %; $n = 3$), тяжелых электролитных нарушений (14,3 %; $n = 2$) на фоне СОЛО (7,1 %; $n = 1$) или инфекционного процесса (92,9 %; $n = 13$). Стимуляция гемопоэза с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в обеих группах была использована только в случаях тяжелого течения инфекции для укорочения периода химиоиндуцированной аплазии кроветворения (см. табл. 1). В связи с развитием тяжелых токсических осложнений у 8 (10,9 %) пациентов с ОЛЛ ИХТ была прервана, что не являлось причиной недостижения ремиссии по основному заболеванию.

Неинфекционные осложнения наблюдались у 32,6 % ($n = 30$) пациентов в обеих исследуемых группах, из них у 34,6 % ($n = 26$) больных ОЛЛ и у 23,5 % ($n = 4$) больных ОМЛ (см. табл. 1). Наиболее частыми при ОЛЛ были винкристиновая полинейропатия grade 1–3 (61,5 %; $n = 16$), геморрагический синдром (15,4 %; $n = 4$), метотрексатиндуцированная энцефалопатия (15,4 %; $n = 4$), СОЛО (11,5 %; $n = 3$), стероидный диабет (7,7 %; $n = 2$), вторичная артериальная гипертензия (7,7 %; $n = 2$), аллергическая реакция на пэгаспаргазу (3,8 %; $n = 1$), гипергликемия (3,8 %; $n = 1$). В группе ОМЛ доминировали геморрагические осложнения (75 %; $n = 3$), вторичная артериальная гипертензия (25 %; $n = 1$) (рис. 7). Лечение вышеперечисленных вариантов токсичности заключалось в коррекции сопроводительной терапии.

При проведении дополнительной диагностики у пациентов с аномально тяжелыми вариантами химиоиндуцированных осложнений на фоне терапии метотрексатом у 2,8 % ($n = 2$) больных были идентифицированы молекулярно-генетические альтерации гена *MTHFR* [24].

Медиана длительности постцитостатической аплазии после ИХТ составила 28 дней в группе ОЛЛ и 31 день в группе ОМЛ. Длительное (>36 дней) гематологическое

восстановление отмечено у 29,3 % ($n = 27$) больных и в большинстве случаев было ассоциировано с тяжелым течением инфекции. Индукционная летальность различалась в группах ОЛЛ и ОМЛ, составляя 2,6 % ($n = 2$) и 11,8 % ($n = 2$) соответственно ($p = 0,09$) (рис. 8). У всех пациентов с ОМЛ, погибших в период индукции, сопутствующим заболеванием был СД. Все летальные исходы были обусловлены инфекционными осложнениями в обеих группах.

После завершения ИХТ ремиссия была достигнута у 95,9 % ($n = 72$) пациентов с ОЛЛ и у 82,4 % ($n = 14$) пациентов ОМЛ. В связи с отсутствием ремиссии на 36-й день терапии 2 (2,7 %) пациента с ОЛЛ были переведены в группу высокого риска, 1 пациент продолжил терапию в рамках группы высокого риска согласно первичной стратификации. Пациентам с ОМЛ, не достигшим ремиссии, терапия также была интенсифицирована согласно рекомендациям протокола ОМЛ-MRD-2018 [17].

Обсуждение

На сегодняшний день прогноз для большинства больных с ОЛ является благоприятным благодаря современным технологиям противоопухолевого лечения, тем не менее нежелательные эффекты терапии, такие как химиоиндуцированная токсичность, лекарственная резистентность, а также развитие вторичных опухолей, являются основными мишенями в отношении снижения смертности указанной когорты больных [25]. Несмотря на существующие методы диагностики, применение риск-адаптированной стратегии противоопухолевого лечения, доступность сопроводительной и многокомпонентной противомикробной терапии, токсические осложнения все еще остаются ведущей причиной летальности у пациентов с ОЛ [1]. Крайне актуальным вопросом, требующим внимания врачей-специалистов всех профилей, являются особенности манифестации ОЛ у детей. Изменения гемопоэза, сопряженные с инфильтрацией костного мозга бластными клетками, приводящие к развитию анемии, тромбоцитопении, нейтропении, будут обуславливать геморрагические и инфекционные осложнения у этой когорты больных [26]. Нередкими являются случаи их поздней диагностики, что сопряжено с развитием серьезных, а иногда жизнеугрожающих состояний, повышая риски ранней летальности как до инициации противоопухолевого лечения, так и в период его проведения. Первоочередная задача врачей-специалистов первичного звена здравоохранения различного профиля состоит в максимально своевременном выявлении пациентов с ОЛ, что является единственно возможным путем снижения рисков тяжелых осложнений заболевания в дебюте. Мы продемонстрировали высокую частоту случаев инфекционных эпизодов, различных по этиологии и локализации в период манифестации ОЛ, что у ряда больных было причиной задержки инициации ИХТ. Кроме этого, следует отме-

тить и высокий процент неотложных состояний на момент обращения, прежде всего обусловленных развитием гиперлейкоцитоза, среди прочего может свидетельствовать о поздней диагностике основного заболевания. Адекватный объем противомикробной, инфузионной, гемотрансфузионной терапии, а также контроль над СОЛО и возможными электролитными нарушениями будут являться ключевыми факторами прогноза на инициальном этапе ведения пациентов с ОЛ [6, 27].

Цитотоксическое, миелосупрессивное и иммуносупрессивное действия противоопухолевых препаратов в периоде ИХТ являются причинными факторами развития бактериальных и грибковых инфекций [6, 27]. Следует отметить, что и нарушение барьерной функции кожи и слизистых оболочек, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, будет определять риски транслокации эндогенной флоры с развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний [28]. Этот факт может обуславливать и отмеченное нами перераспределение видов инфекционных осложнений по частоте в период ИХТ по сравнению с дебютом ОЛ в исследуемых когортах. Мы выявили высокую частоту инфекций бактериальной этиологии как в случае ОЛЛ, так и ОМЛ, тогда как инвазивные микозы чаще встречались в группе ОМЛ, что соответствует данным международных исследований [29].

Вероятность возникновения осложнений инфекционной природы и степень их тяжести определяются несколькими факторами, в числе которых — возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, соматический статус на момент начала ИХТ [1, 9, 10]. К другим факторам риска относят длительные эпизоды нейтро- и лимфопении [1, 27] и продолжительный прием глюкокортикостероидов (ГКС), которые входят в стандарт лечения ОЛЛ [30–32]. Важно отметить, что в случаях системного использования ГКС диагностика инфекционного процесса может быть затруднена в связи с подавлением воспалительного ответа, а именно с отсутствием фебрильной лихорадки, замедленного реагирования маркеров системного воспаления (С-реактивный белок) [33], что требует крайне пристального мониторинга соматического статуса пациента и других маркеров воспаления (прокальцитонин, пресепсин) [33]. Отдельной когортой детей, которым требуется особое внимание ввиду повышенной восприимчивости к цитотоксической терапии и ассоциированных рисков развития серьезных химиоиндуцированных нежелательных явлений и смертности, являются пациенты с СД [30], а также пациенты с ОЛЛ с наличием химерного транскрипта *ETV6-RUNX1/t(12;21)* [31]. Вероятно, именно эта особенность определяет более благоприятный прогноз для основного заболевания, тем не менее требует дэскалации интенсивности терапии в целях предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений по сравнению с общей популяцией [30, 31]. Несмотря

на данные литературы, достоверных факторов риска инфекционной токсичности и ранней летальности в нашей когорте больных не выявлено, однако нельзя исключить и влияние малой выборки пациентов.

Важно отметить, что при отсутствии жизнеугрожающих осложнений, ассоциированных с ОЛ, таких как гиперлейкоцитоз, коагулопатия, критическая гепатоспленомегалия и/или лимфаденопатия, первоочередным является достижение инфекционного контроля с последующей инициацией специфической терапии, что снижает риски генерализации инфекции и индукционной летальности. Мы демонстрируем приверженность данного подхода, и при анализе полученных данных было выявлено, что медиана времени, необходимого для достижения контроля над инфекционным процессом, составила 7 дней и не оказывает значимого влияния на риски прогрессирования основного заболевания. Своевременный и достаточный объем диагностических исследований, включая методы визуализации (компьютерная томография, ультразвуковое исследование), лабораторный (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, маркеры инвазивных микозов) и микробиологический мониторинги на протяжении всего этапа лечения ОЛ, а также адекватная противомикробная терапия будут являться факторами благоприятного исхода заболевания [33].

Помимо случаев инфекционно обусловленной токсичности серьезной проблемой остаются неинфекционные осложнения [1]. На сегодняшний день благодаря использованию методов молекулярно-генетической диагностики стало возможным прогнозировать вероятность токсичности ряда противоопухолевых препаратов для каждого конкретного пациента [25, 34]. Известно, что разные варианты мутаций в генах, влияющих на процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации лекарственных средств, могут объяснять различия в переносимости терапии пациентами [11, 24, 34].

В качестве примеров можно привести гены и ассоциированные с ними токсические осложнения при развитии их полиморфизмов: *TPMT* и *NUDT15* — нарушения метаболизма тиопурина и, как следствие усиление миелосупрессии; *GRIA1* — аллергическая реакция на аспарагиназу; *CPA2* — аспарагиназа-ассоциированные панкреатиты; *ACPI*, *BMP7*, *PROX-AS1* — ГКС-индуцированные остеонекрозы; *HAS3* — антрациклиновая кардиомиопатия; *CEP72* — винкристиновая полинейропатия; *SLCO1B1* — нарушение элиминации метотрексата; *RAS* — увеличение длительности агранулоцитоза [25, 34, 35]. В нашей когорте пациентов большая часть неинфекционной токсичности зарегистрирована в группе ОЛЛ, при этом у пациентов с ОМЛ основной проблемой являлись геморрагические осложнения. У 2 пациентов с тяжелыми осложнениями на фоне введения метотрексата (метотрексатиндуцированная энцефалопатия) было диагностировано наличие мутации в гене *MTHFR*. Согласно данным литературы

развитие нейро- и гепатотоксичности, гастроинтестинальных и тромботических осложнений при использовании метотрексата будет обусловлено именно влиянием на метаболизм гомоцистеина [24, 36], в то время как рутинная молекулярно-генетическая диагностика может способствовать предикции развития тяжелых метотрексат-ассоциированных осложнений [24]. Следует отметить, что мы не зарегистрировали ни одного случая летальности по причине неинфекционных осложнений.

Помимо возможности прогнозирования и профилактики токсичности, вызванной противоопухолевой терапией, исследования в области геномных особенностей лейкоэмических клеток на сегодняшний день позволяют идентифицировать специфические молекулярные мишени, что в первую очередь может способствовать повышению эффективности антилейкемической терапии, а также минимизации токсических осложнений, характерных для цитотоксического лечения. В качестве примера можно привести широко используемые сегодня в клинической практике препараты иммуно- и таргетной терапии (блинатумомаб, дазатиниб, понатиниб, инотузумаб, озогамидин и др.) [25].

При анализе показателей летальности в периоды до, во время и в ранние сроки после ИХТ в исследуемых нами когортах пациентов таковые соответствуют международным, но тем не менее указывают на необходимость усиления контроля над инфекционными осложнениями, в первую очередь бактериальной этиологии как основной причины летальности [1, 7, 8, 37, 38].

Заключение

Наше исследование, как и данные литературы, демонстрирует, что основным вариантом токсичности у детей как в дебюте ОЛ, так и в период ИХТ остаются инфекционные осложнения различной этиологии. Несмотря на высокую частоту их развития, показатели летальности остаются низкими благодаря своевременной и адекватной противомикробной терапии. Прицельное внимание и усиленный мониторинг требуются пациентам с СД, у которых повышены риски токсичности, ассоциированной с противоопухолевым лечением. Неинфекционные осложнения являются серьезной проблемой, тем не менее в нашей когорте больных они не были причиной летальных исходов. Проведенный ретроспективный анализ не позволил выявить достоверные факторы риска осложнений терапии ОЛ, тем не менее нами отмечены повышение частоты инвазивных микозов у пациентов с ОМЛ по сравнению с ОЛЛ, а также увеличение степени тяжести течения инфекционных эпизодов у пациентов с СД.

Перспективным направлением в аспектах снижения токсичности и повышения эффективности антилейкемической терапии является молекулярно-генетическая диагностика, способствующая стратификации рисков развития осложнений и индивидуализации подходов лечения для каждого конкретного пациента.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Hafez H.A., Solieman R.M., Bilal D. et al. Early deaths in pediatric acute leukemia: a major challenge in developing countries. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(4):261–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001408
- Park H.J., Moon E.K., Yoon J.Y. et al. Incidence and survival of childhood cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):869–82. DOI: 10.4143/crt.2015.290
- Namayandeh S.M., Khazaei Z., Lari Najafi M. et al. GLOBAL Leukemia in Children 0–14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(5):1487–94. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1487
- 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. Protocol ALL IC-BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2022;15(2):119–29. (In Russ.).
- Levine S., McNeer J., Isakoff M. Challenges faced in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Clin Oncol Adolescent Young Adult* 2016;6:11–20. DOI: 10.2147/COAYA.S61424
- Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J. et al. Treatment-related mortality from infectious complications in an acute leukemia clinic. *J Hematol* 2020;9(4):123–31. DOI: 10.14740/jh751
- Cheng S., Pole J.D., Sung L. Early deaths in pediatric acute leukemia: a population-based study. *Leuk Lymphoma* 2014;55(7):1518–22. DOI: 10.3109/10428194.2013.850685
- Kavcic M., Fisher B.T., Li Y. et al. Induction mortality and resource utilization in children treated for acute myeloid leukemia at free-standing pediatric hospitals in the United States. *Cancer* 2013;119(10):1916–23. DOI: 10.1002/cncr.27957
- O'Connor D., Bate J., Wade R. et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014;124(7):1056–61. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560847
- Inaba H., Pei D., Wolf J. et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2017;28:386–92. DOI: 10.1093/annonc/mdw557
- 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 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
- Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз, 2020. Минздрав России. *Clinical guidelines. Acute lymphoblastic leukemia, 2020. Ministry of Health of Russia.* (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы, 2020. Минздрав России. *Clinical guidelines. Acute myeloid leukemia, 2020. Ministry of Health of Russia.* (In Russ.).
- ALL-MB 2015, версия от 10.10.2015. Руководитель протокола и главный исследователь – д.м.н., профессор А.И. Карачунский ALL-MB 2015, version dated 10.10.2015. The head of the protocol and principal investigator – Doctor of Medical Sciences, Professor A.I. Karachunsky. (In Russ.).
- ALL-BFM 2000. Multi-center study for the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Study Chair – Martin Schrappe, MD, PhD University Hospital Schleswig-Holstein.
- INTERFANT 06. International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia. Principal Investigator – Prof. Dr. Rob Pieters (Rotterdam), Sponsor: Dutch Childhood Oncology Group (DCOG).
- ОМЛ-MRD 2018. Руководитель исследования – член.-корр. РАН, д.м.н., профессор А.А. Масчан.
- AML-MRD 2018. The head of the study – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor A.A. Maschan. (In Russ.).
- AML-BFM 2004. Multicenter dose-optimization trial for the treatment of acute myeloid leukemias in children and adolescents. Principal Investigator – Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt, Prof. Dr. Ursula Creutzig.
- ОПЛ 2008. Руководитель протокола – д.м.н., профессор Е.В. Самочатова. Ведущий исследователь – д.м.н., профессор А.А. Масчан.
- APL 2008. The head of the protocol – Doctor of Medical Sciences, Professor E.V. Samochatova. Principal investigator – Doctor of Medical Sciences, Professor A.A. Maschan. (In Russ.).
- AML DS 2006. Principal Investigator – Prof. Dr. med. Dirk Reinhardt. Participants: GPOH, International Cooperative Pediatric AML Study Group.
- Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27.
- Klasterky J., de Naurois J., Rolston K. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325
- Lehrnbecher T., Robinson P.D., Ammann R.A. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 update. *J Clin Oncol* 2023;41(9):1774–85. DOI: 10.1200/JCO.22.02224
- Shen Y., Wang Z., Zhou F., Jin R. The influence of MTHFR genetic polymorphisms on methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Open Life Sci* 2021;16(1):1203–12. DOI: 10.1515/biol-2021-0121
- Bárceñas-López D.A., Mendiola-Soto D.K., Núñez-Enríquez J.C. et al. Promising genes and variants to reduce chemotherapy adverse effects in acute lymphoblastic leukemia. *Transl Oncol* 2021;14(1):100978. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100978
- Abdul G. Acute Leukemia Clinical Presentation. *Leukemia. InTech*, 2013. DOI: 10.5772/53531
- Wali R., Anjum S., Amjad A. et al. Frequency of infectious mortality at the end of induction chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia and lymphoma patients: findings from a tertiary care cancer center. *Cureus* 2021;13(2):e13208. DOI: 10.7759/cureus.13208
- Herbers A.H., de Haan A.F., van der Velden W.J. et al. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):279–85. DOI: 10.1111/tid.12195
- Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в дебюте острого миелоидного лейкоза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019;18(3):88–95. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95 Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B. et al. Invasive aspergillosis in children in debut of acute myeloid leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019;18(3):88–95. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-88-95
- Taub J.W., Berman J.N., Hitzler J.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. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764324

31. Rodríguez-Hernández G., Schäfer D., Gavilán A. et al. Modeling the process of childhood ETV6-RUNX1 B-cell leukemias. *Oncotarget* 2017;8(60):102674–80. DOI: 10.18632/oncotarget.21281
32. McNeer J.L., Nachman J.B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol* 2010;149(5):638–52. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x
33. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107
34. Chen T., Wei N., Lv W. et al. Analysis of *RAS* gene mutations in adverse events during first induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Transl Pediatr* 2023;12(1):56–67. DOI: 10.21037/tp-22-683
35. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонализации терапии в детской онкологии: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4): 71–80. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
36. Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
37. Rühls H., Becker A., Drescher A. et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 2012;7(9):e46015. DOI: 10.1371/journal.pone.0046015
38. Gupta S., Bonilla M., Valverde P. et al. Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: incidence, timing and predictors. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1363–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.009
39. Viana S.S., de Lima L.M., do Nascimento J.B. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res* 2015;39(10):1060–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.07.007

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность врачам отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России за большой вклад в лечение пациентов с острыми лейкозами.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the staff of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and bone marrow transplantation for children at V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia for their great contribution to the treatment of patients with acute leukemia.

Вклад авторов

Е.С. Лыгина: сбор данных, статистическая обработка данных, анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Е.А. Андреева, М.А. Русина: сбор данных, анализ полученных данных;

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.S. Lygina: data collection, analysis of the data obtained, analysis of scientific material, article writing, and list of references preparation;

E.A. Andreeva, M.A. Rusina: data collection, analysis of the data obtained;

Yu.V. Dinikina: study design development, analysis of scientific material, article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Лыгина / E.S. Lygina: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9716>

Е.А. Андреева / E.A. Andreeva: <https://orcid.org/0009-0002-0424-0151>

М.А. Русина / M.A. Rusina: <https://orcid.org/0000-0001-5577-8950>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

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 им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 21.09.2023. **Принята к публикации:** 01.11.2023.

Article submitted: 21.09.2023. **Accepted for publication:** 01.11.2023.