

Отдаленные эффекты противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза

А. Р. Ситтигулина¹, В. Х. Харбедия², Т. С. Бельшева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Подольск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние десятилетия удалось существенно повысить пятилетнюю выживаемость детей, перенесших острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), которая в России превышает 90%. Вместе с тем у данной группы пациентов сохраняются серьезные риски развития отдаленных эффектов терапии, включая вторичные злокачественные новообразования, кардиотоксичность, нейрокогнитивные нарушения, а также патологии опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. Основными факторами риска поздних эффектов являются: интенсивность и комбинация химио /лучевой терапии, возраст на момент лечения, генетическая предрасположенность (полиморфизмы генов, вариации генов ДНК-репарации), а также наличие сопутствующих заболеваний (врожденные патологии сердца, ожирение).

Цель. Систематизация и обобщение современных данных о спектре и частоте поздних неблагоприятных эффектов у взрослых, излеченных от ОЛЛ в детском возрасте.

Материалы и методы. Проведен структурированный обзор и анализ литературных данных в электронных медицинских базах данных PubMed, eLibrary за период с 1990 по 2024 г.

Заключение. Данные обзора подчеркивают высокую распространенность разнообразных поздних неблагоприятных эффектов у детей, излеченных от ОЛЛ, и необходимость их систематического мониторинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый лимфобластный лейкоз, поздние отдаленные эффекты, кардиотоксичность, вторые опухоли, нейрокогнитивные нарушения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of antitumor treatment of acute lymphoblastic leukemia

A. R. Sittigullina¹, V. Kh. Kharbediya², T. S. Belysheva¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Federal Children's Rehabilitation Center «Korablík» – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Podolsk, Russia

SUMMARY

Introduction. In recent decades, the five-year survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Russia has risen to over 90%. At the same time, this group of patients remains at serious risk of developing long-term effects of therapy, including secondary malignant neoplasms, cardiotoxicity, neurocognitive disorders, as well as pathologies of the musculoskeletal apparatus and endocrine system. The main risk factors for late effects are: intensity and combination of chemotherapy/radiation therapy, age at the time of treatment, genetic predisposition (gene polymorphisms, variations in DNA repair genes), as well as the presence of concomitant diseases (congenital heart disease, obesity).

Objective. To systematize and summarize current data on the spectrum and frequency of late adverse effects in patients treated for ALL during childhood.

Materials and methods. Data were structured review and analyzed in electronic medical databases such as PubMed, eLibrary from 1990 to 2024.

Conclusions. These reviews emphasize the high prevalence of a variety of late adverse effects in children cured of ALL and the need for their systematic monitoring.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia, long-term effects, cardiotoxicity, second tumors, neurocognitive impairment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние десятилетия внедрение стандартизированных, риск-адаптированных протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей привело к значительному улучшению показателей выживаемости. Так, в России пятилетняя общая выживаемость детей с ОЛЛ составляет 90,4% [1]. В европейских странах, особенно в Западной Европе, этот показатель превышает 92% [2].

Разработка и внедрение высокоэффективных протоколов лечения лейкозов и лимфом у детей способствовали модификации существующих подходов в лечении данной патологии во взрослой онкогематологии [3, 4].

Вместе с тем отмечается растущий интерес к отдаленным последствиям терапии, в числе которых кардиодилатационная дисфункция, остеонекроз, нейрокогнитивные нарушения и вторичные злокачественные новообразования (ВЗН) [5–7].

В основе описанных отдаленных эффектов терапии лежат сопутствующая соматическая патология, органная дисфункция, вызванная опухолевым поражением, а также генетические факторы, способствующие повышенным токсическим эффектам цитостатического лечения [8, 9]. Так, было показано, что полиморфизмы гена белка-переносчика *SLCO1B1* значимо ассоциированы с токсическими эффектами метотрексата [8].

Подобные отдаленные эффекты противоопухолевого лечения существенно снижают качество жизни лиц, излеченных от ОЛЛ.

Цель настоящего обзора

Систематизация и обобщение опубликованных данных об отдаленных последствиях у детей после острого лимфобластного лейкоза.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность, индуцированная противоопухолевыми антибиотиками антрациклинового ряда (доксорубицином и даунорубицином), остается одним из наиболее клинически значимых и потенциально опасных побочных эффектов химиотерапии онкогематологических заболеваний, существенно ухудшая качество жизни пациентов [2]. Выделяют два основных типа химиотерапевтической кардиотоксичности: раннюю, обычно обратимую, которая проявляется аритмиями, миокардитом, перикардитом или острой левожелудочковой недостаточностью и, как правило, разрешается после завершения терапии [5], и позднюю, необратимую хроническую кардиомиопатию, связанную с кумулятивной дозой доксорубицина и проявляющуюся задержкой дебюта аритмий и прогрессирующей желудочковой дисфункцией [2]. Ретроспективные данные показывают, что при кумулятивных дозах доксорубицина 400 мг/м² застойная сердечная недостаточность развивается у 3–5% пациентов, при 550 мг/м² – у 7–26%, а при 700 мг/м² – у 18–48% [2]. При этом максимально допустимые суммарные дозы доксорубицина для избежания кардиотоксичности различаются в детской и взрослой популяциях. Большинство национальных и международных руководств рекомендуют не превышать суммарную дозу доксорубицина 550 мг/м² у взрослых при отсутствии факторов риска. У пациентов, перенесших предшествующее облучение средостения или имеющих активное сердечно-сосудистое заболевание, рекомендуемый предел снижают до 450 мг/м², а у лиц группы высокого риска (старше 70 лет, исходная кардиомиопатия, сочетанная терапия с другими кардиотоксичными препаратами) предельная доза может составлять 400 мг/м². Для детей при стандартных протоколах лечения устанавливают максимальную кумулятивную дозу в 450–550 мг/м². Несмотря на явную дозозависимую реакцию, гистопатологические изменения миокарда фиксируются при общей дозе 240 мг/м², а субклинические эхокардиографические отклонения отмечаются примерно у 30% пациентов после доз 180–240 мг/м² и могут проявляться даже спустя 13 лет после лечения [5]. Сообщается, что даже дозы до 100 мг/м² связаны со снижением сердечной функции у отдельных больных, что свидетельствует об отсутствии полностью безопасного порога для антрациклинов [7]. При этом отмечаются значительные индивидуальные различия

в чувствительности к доксорубину: в некоторых когортах детей с ОЛЛ, получивших суммарную дозу доксорубицина до 1000 мг/м², выраженной кардиомиопатии не развилось [7], что подчеркивает роль генетических и метаболических факторов предрасположенности. Для снижения риска ранней кардиотоксичности разработаны стратегии кардиопротекции, в числе которых применение дексразоксана, аналога этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), обладающего свойствами хелатора металлов, преимущественно железа и меди, доказавшего свою эффективность при ожидаемых кумулятивных дозах доксорубицина ≥ 250 мг/м² [7].

Рассматривались альтернативные способы введения антрациклинов: непрерывная инфузия в течение 48 ч сравнивалась с болюсным введением в рамках протокола Dana-Farber 91/01 у детей с ОЛЛ группы высокого риска (кумулятивная доза 360 мг/м²), однако существенных различий в бессобытийной выживаемости и частоте кардиотоксичности выявлено не было [11]. В отчете группы UK-ALL, проведенном в рамках пилотных протоколов X8 и X9, пациенты, получавшие даунорубин в виде 6-часовой инфузии, продемонстрировали субклинические эхокардиографические аномалии на уровне, сопоставимом с болюсным введением той же дозы (180 мг/м²). Это свидетельствует об отсутствии преимущества пролонгированного инфузионного режима для предупреждения поздней кардиотоксичности у детей с ОЛЛ [12].

Раннее выявление субклинических изменений в функции левого желудочка возможно с помощью современных методов: эхокардиографии с анализом глобального продольного деформационного напряжения и биомаркеров (тропонина I, NT-proBNP) [7], а также стресс-тестов, которые демонстрируют снижение фракции выброса левого желудочка при нагрузке при нормальных показателях в состоянии покоя [10]. В одном из крупных ретроспективных исследований 820 пациентов, получавших противоопухолевую терапию, кардиотоксичность развилась лишь у 3,5% в течение 10 лет, при этом не наблюдалась связь с традиционными факторами риска (возраст, пол, гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение), что указывает на важность генетической предрасположенности и необходимость персонализированного подхода в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов [14].

Следовательно, несмотря на снижение кумулятивных доз и прогресс в терапии ОЛЛ, риск развития как острых, так и поздних форм антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается актуальной проблемой, требующей динамического мониторинга и применения кардиопротекторов у детей.

Вторые опухоли

Вторые злокачественные новообразования (ВЗН) представляют собой серьезное позднее осложнение у лиц, находящихся в многолетней полной ремиссии после ОЛЛ.

Краниальное облучение существенно увеличивает риск развития вторых опухолей центральной нервной системы (ЦНС), включая злокачественные глиомы и менингиомы. Исследования показывают, что частота возникновения вторых опухолей ЦНС через 20 лет после облучения варьирует от 1,03 до 28,9% [19]. При этом даже после

30 лет наблюдения плато в заболеваемости менингиомами не наблюдается, что указывает на необходимость длительного мониторинга данной группы пациентов. В одном из исследований, проведенном в Японии, сообщается, что частота возникновения вторых опухолей ЦНС составила 6% через 10 лет и 20% через 20 лет наблюдения. При этом частота возникновения каверном и менингиом через 20 лет составила 16 и 7% соответственно [21].

По данным французских исследователей, в когорте пациентов, излеченных от ОЛЛ в детском возрасте (French Childhood Cancer Survivor Study) [22], установлено, что риск развития менингиом значительно увеличивается с повышением дозы облучения, при этом наибольший риск наблюдается при суммарных очаговых дозах от 20 до 40 Гр. Кроме того, риск менингиом был выше у пациентов, получивших лечение в более молодом возрасте, и оставался повышенным даже спустя 25 лет после облучения.

Дополнительно исследование, проведенное в Токийском университете, показало, что у пациентов, получивших краниальное облучение в возрасте до 7 лет, риск развития вторых опухолей был значительно выше, чем у тех, кто получил облучение в более старшем возрасте. В частности, у таких пациентов отмечалась более высокая частота возникновения вторых опухолей ЦНС, включая менингиомы и саркомы. Средний возраст на момент диагностики второй опухоли составил 23,1 года, а средний латентный период – 14,6 года. Кроме того, за 25-летний период наблюдений частота вторых опухолей составила 3,96% [23].

Следовательно, риск развития вторых опухолей ЦНС после краниального облучения зависит от дозы облучения и возраста пациента на момент лечения. Более высокие дозы облучения и более молодой возраст увеличивают вероятность развития вторых опухолей.

В исследовании Pui и соавт. (2003) проведен длительный анализ выживаемости и частоты вторых опухолей у 856 пациентов с ОЛЛ, получивших лечение в St. Jude Children's Research Hospital в период с 1962 по 1992 г. Пациенты были разделены на две группы: получавшие краниальное или краниоспинальное облучение (597 человек) и не получавшие его (259 человек). Через 20 лет после достижения 10-летней безрецидивной выживаемости кумулятивный риск вторых опухолей составил 20,9% в группе пациентов, перенесших лучевую терапию, в то время как в группе пациентов, не получавших лучевой терапии, – 0,95%. Большинство вторых новообразований были доброкачественными или имели низкую степень злокачественности [15].

В другом исследовании авторы проанализировали данные 361 пациента из когорты Childhood Cancer Survivor Study, получавших заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста (ГР) для коррекции подтвержденного дефицита гормона роста и задержки линейного роста, обусловленных повреждением гипоталамо-гипофизарной области после лечения ОЛЛ в детском возрасте. Целью исследования было оценить риск рецидива заболевания и развития ВЗН у этих пациентов. Результаты показали, что относительный риск (ОР) развития ВЗН у пациентов, получавших ГР, составил 3,21 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,88–5,46; $p < 0,0001$), что указывает на значительное повышение риска по сравнению с пациентами,

не получавшими ГР. Все случаи ВЗО в группе ГР были солидными опухолями, включая менингиомы, остеосаркомы и глиомы. Важно отметить, что в исследовании не было зафиксировано случаев вторых лейкозов [22, 26].

Развитие вторичного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) также представляет собой серьезное осложнение в отдаленные сроки после терапии первого онкогематологического заболевания. Высокие кумулятивные дозы алкилирующих агентов, таких как мелфалан (суммарная доза ≥ 1300 мг) и циклофосфамид (>20 г), а также эпиподофиллотоксинов, в частности этопозид (>2000 мг/м²), ассоциированы с повышенным риском развития вторичного острого ОМЛ [20, 21]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, было установлено, что пациенты с множественной миеломой, получавшие высокие кумулятивные дозы мелфалана (алкилирующего агента), имели существенно более высокий риск развития вторичного ОМЛ и миелодиспластического синдрома (МДС). В частности, медианная кумулятивная доза мелфалана у пациентов, у которых развились ОМЛ/МДС, составила 988 мг (IQR: 644–1640 мг), тогда как у контрольной группы – 578 мг (IQR: 360–967 мг). Разница была статистически значимой ($p < 0,001$), а отношение шансов (ОШ) составило 2,8 (95% ДИ 1,7–5,2), что указывает на почти трехкратное увеличение риска развития ОМЛ/МДС при более высоких дозах мелфалана [23]. В исследовании, проведенном в рамках Société Française d'Oncologie Pédiatrique, установлено, что кумулятивная доза эпиподофиллотоксинов напрямую связана с увеличением риска развития вторичного ОМЛ. Пациенты, получившие более 6 г/м² этопозид, имели риск вторичного ОМЛ, повышенный в 197 раз по сравнению с пациентами, получившими меньшие дозы или не получавшими этот препарат. Кроме того, риск развития вторичного лейкоза был в 7 раз выше у пациентов, получивших суммарную курсовую дозу этопозид от 1,2 до 6 г/м² [27]. Современные протоколы лечения стремятся минимизировать использование этих агентов, чтобы снизить вероятность развития вторичных лейкозов.

Дополнительным фактором риска развития ВЗН является применение высоких доз 6-меркаптопурина на поддерживающем этапе терапии ОЛЛ. Некоторые исследования указывают на повышенный риск ВЗН у пациентов, получавших 75 мг/м²/сут 6-меркаптопурина по сравнению с дозой 50 мг/м²/сут [19]. Однако важно отметить, что данные о дозозависимом риске ВЗН при применении 6-меркаптопурина ограничены и требуют дальнейших исследований для более точного определения оптимальных доз и длительности терапии, минимизирующих риск развития вторых опухолей.

Роль генетических факторов, таких как дефицит тиопурин-S-метилтрансферазы (ТРМТ), в развитии ВЗН остается предметом обсуждения, однако предполагается, что генетические факторы пациента могут влиять на индивидуальную чувствительность к терапии и, соответственно, на риск развития вторых новообразований [19].

Несмотря на значительные успехи в лечении ОЛЛ, пациенты данной группы остаются подверженными риску развития ВЗН, что требует длительного наблюдения и проведения соответствующих скрининговых мероприятий для раннего выявления и лечения этих осложнений.

Патология со стороны опорно-двигательной системы

Дети, перенесшие ОЛЛ, находятся в группе повышенного риска развития остеопении и остеопороза уже в раннем возрасте. Эти состояния могут возникать как на момент постановки диагноза, так и в процессе лечения и в течение многих лет после его завершения. Основными факторами, способствующими снижению минеральной плотности костной ткани, являются воздействие специфической терапии, особенно глюкокортикостероидов, а также снижение физической активности и нарушения питания, связанные с длительностью лечения.

Остеонекроз – это дегенеративное заболевание костной ткани, возникающее вследствие нарушения кровоснабжения, что приводит к ее структурному разрушению. Снижение минеральной плотности кости может проявляться мышечными болями, нарушением походки, патологическими переломами, деформациями позвоночника и нарушением темпов роста.

В исследовании DCOG-ALL9, включавшем 694 пациента, частота симптоматического остеонекроза составила 6,1%. Основными факторами риска были возраст старше 10 лет и женский пол. У большинства пациентов поражались суставы нижних конечностей (тазобедренный, коленный, голеностопный), а в 89% случаев наблюдалось поражение двух и более суставов. Через 4,9 года после постановки диагноза остеонекроза у 60% пациентов сохранялись симптомы боли и ограничения подвижности сустава, при этом у 20% из них отмечались стойкие нарушения физического функционирования и снижение качества жизни в отдаленном периоде наблюдения [28].

В ретроспективном анализе 1409 детей с ОЛЛ (группа высокого риска), лечившихся по протоколу CCG-1882, остеонекроз был диагностирован у 111 пациентов. Риск развития остеонекроза оказался значительно выше у детей старше 10 лет (14,2% против 0,9%; $p < 0,0001$), особенно у девочек 10–15 лет (19,2%) и мальчиков 16–20 лет (20,7%). В 94% случаев поражались суставы нижних конечностей, причем 74% пациентов имели поражение нескольких суставов. Симптомы боли и/или ограничения движения сохранялись длительно у 84% больных, при этом 24% уже перенесли ортопедические операции, а 15% считались кандидатами на эндопротезирование [29].

Остеонекроз у детей с ОЛЛ является многофакторным осложнением, в развитии которого основную роль играют глюкокортикоиды и L-аспарагиназа [24]. В некоторых исследованиях дексаметазон (при использовании вместо преднизолона) показал более высокие риски развития остеонекроза, особенно у подростков [29, 31, 32]. В рандомизированное исследование ALL97, проведенное Британским медицинским исследовательским советом (MRC), были включены 1603 пациента в возрасте от 1 до 18 лет с впервые диагностированным ОЛЛ. На этапе индукции терапии все пациенты получали дексаметазон, после чего были рандомизированы для получения либо дексаметазона в дозе 6,5 мг/м², либо преднизолона на последующих этапах лечения (консолидация и поддерживающая терапия). Результаты показали, что 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе дексаметазона (84,2%) по сравнению

с группой преднизолона (75,6%; $p=0,01$). Кроме того, риск изолированных рецидивов в центральной нервной системе был в два раза ниже при применении дексаметазона ($p=0,0007$) [31]. Авторы констатировали, что, несмотря на увеличение токсичности, дексаметазон следует рассматривать как стандартный компонент терапии ОЛЛ у детей, поскольку его применение приводит к значительному снижению риска рецидива, включая изолированные рецидивы в центральной нервной системе, и улучшению показателей безрецидивной выживаемости во всех группах риска.

В систематическом обзоре, включающем метаанализ 22 клинических исследований, были оценены частота остеонекроза и связанные с ним факторы риска у детей с ОЛЛ [33]. Частота остеонекроза варьировала от 1,6 до 17,6% в зависимости от используемых терапевтических протоколов и методов диагностики. Высокая частота остеонекроза отмечена в исследованиях Children's Cancer Group (до 17,6%) и Dana-Farber Cancer Institute (до 15%). В работе описаны метаболические факторы, такие как гиперлипидемия и гипоальбуминемия, увеличивающие фракцию свободного дексаметазона и тем самым вызывающие сосудистые нарушения в кости [33]. Генетические детерминанты риска включают полиморфизмы в *SERPINE 1 (PAI-1)*, *ACP1* и *CYP3A5*, ассоциированные с развитием остеонекроза. Авторы призывают к разработке новых форм дексаметазона для уменьшения костных осложнений без потери противоопухолевого эффекта. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора, уже известных более избирательным механизмом действия [30].

В исследовании te Winkel и соавт. (2008) была проведена ретроспективная оценка параметров свертывания крови у 161 ребенка с ОЛЛ, из которых у 24 обнаружили симптоматический остеонекроз. Анализ показал, что после четырех недель лечения дексаметазоном уровни антитромбина III и протеина S были значительно ниже у пациентов с остеонекрозом по сравнению с теми, у кого остеонекроз не был выявлен. После введения L-аспарагиназы наблюдалось дальнейшее снижение уровней естественных антикоагулянтов, особенно выраженное у пациентов с остеонекрозом. Это указывает на то, что снижение уровня естественных антикоагулянтов после терапии дексаметазоном и L-аспарагиназой может способствовать развитию гиперкоагуляционного состояния, повышающего риск остеонекроза у детей с ОЛЛ [34].

В исследовании Bernbeck и соавт. (2003) была проведена оценка связи полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и развития асептического остеонекроза у детей с ОЛЛ, получавших глюкокортикоидную терапию. Результаты исследования показали, что наличие определенных полиморфизмов в гене *MTHFR* может быть связано с повышенным риском развития остеонекроза у детей, получающих глюкокортикоиды в рамках терапии ОЛЛ [35]. Это указывает на потенциальную роль генетических факторов в патогенезе остеонекроза и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для подтверждения этих данных и разработки стратегий индивидуализированной терапии.

В отечественном исследовании, проведенном в Федеральном детском реабилитационном центре «Кораблик», проанализированы функциональные нарушения у 52 детей,

завершивших лечение онкогематологических заболеваний, преимущественно ОЛЛ [51]. Наименьшее число пациентов (7,9%) имели легкие функциональные нарушения, в основном связанные с мышечной системой; у двух из них отмечались нарушения походки, существовавшие до постановки онкологического диагноза. Умеренные функциональные нарушения наблюдались у 83,2% детей, включая снижение толерантности к физической нагрузке, уменьшение выносливости мышечных групп, снижение мышечной силы конечностей и туловища, а также нарушения походки. Эти расстройства связываются с длительной госпитализацией, особенностями лечения, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов (например, дексаметазона), L-аспарагиназы и других компонентов интенсивной химиотерапии, а также с продолжительным пребыванием в лежачем положении во время терапии. Тяжелые функциональные нарушения выявлены в 8,9% случаев, включая снижение подвижности суставов, мышечной силы нижней половины тела, нарушения вестибулярной функции и походки; такие изменения зафиксированы у ребенка со спастическим церебральным параличом и у ребенка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной реабилитации, включающей физические и психологические методы, а также индивидуальный подход и междисциплинарное взаимодействие специалистов для профилактики и коррекции выявленных нарушений.

Неврологические осложнения

Глюкокортикоиды, несмотря на их важную роль в лечении ОЛЛ, способны вызывать клинически значимые неврологические симптомы, особенно у детей младшего возраста.

Токсичность глюкокортикостероидов (ГКС) опосредована рецепторами через ингибирование производства цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), а также повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, и изменение экспрессии онкогенов, таких как *Rb*, *p53* и *E2F*, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1 и индукции апоптоза преимущественно в лимфоидных клетках [36, 37]. Кроме того сообщалось, что ГКС регулируют активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы через механизм отрицательной обратной связи. При длительном приеме экзогенных ГКС происходит подавление секреции адренокортикотропного гормона гипофизом, что приводит к снижению выработки эндогенных гормонов коры надпочечников и приводит к атрофии надпочечников. Это состояние известно как вторичная надпочечниковая недостаточность, что сопровождается психоневрологическими симптомами. На клеточном уровне ГКС также влияют на нейроны гиппокампа, изменяя длину дендритов, количество дендритных шипиков и объем глии. Это приводит к снижению плотности синапсов и объема гиппокампа, что может быть связано с когнитивными нарушениями, в том числе депрессивными состояниями. Глюкокортикостероиды, особенно дексаметазон, способны модулировать активность нейромедиаторных систем, включая серотонинергическую и дофаминергическую. Изменения в этих системах могут

проявляться в виде нарушений настроения, тревожности, раздражительности и других неврологических симптомов [38, 39]. Международный консорциум Ponte di Legno провел исследование, охватывающее период с 2000 по 2017 г., в котором участвовали 1813 пациентов, получавших лечение по передовым протоколам ОЛЛ. У 5,2% из них были зафиксированы тяжелые нейропсихиатрические симптомы, связанные с приемом ГКС, такие как психоз (52%), возбуждение (44%) и агрессия (31%). Наиболее часто эти симптомы возникали во время индукционной и интенсификационной фаз терапии, когда применялись высокие дозы дексаметазона (6 мг/м²/сут). Фармакологическое вмешательство, преимущественно с использованием антипсихотиков и бензодиазепинов, потребовалось 87% пациентов, а 38% из них были переведены в учреждения, где оказывалась необходимая специализированная высококвалифицированная медицинская помощь. Рецидив симптомов наблюдался у 29% пациентов [40]. Исследование, проведенное в рамках протокола Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01, показало, что дети младше 6 лет более подвержены нейроповеденческим побочным эффектам во время активного лечения ГКС по сравнению с детьми старшего возраста. У детей младшего возраста наблюдалось значительное ухудшение эмоционального фона, настроения и поведения во время приема ГКС, тогда как у детей старше 6 лет такие изменения отмечались реже. Эти эффекты были временными и возвращались к исходному уровню после прекращения терапии ГКС. Тип используемого ГКС (преднизолон или дексаметазон) не оказывал значительного влияния на выраженность нейроповеденческих нарушений [41].

В исследовании Halberg и соавт. (1992) была проведена оценка влияния доз профилактического краниального облучения на поздние когнитивные функции у детей, получавших лечение по поводу ОЛЛ. В исследовании приняли участие три группы: 19 детей, получивших краниальное облучение в суммарной очаговой дозе 24 Гр, 16 детей – 18 Гр и 12 детей с опухолью Вильмса без облучения (контрольная группа). Все пациенты прошли химиотерапию и находились вне терапии не менее 70 мес. Когнитивные функции оценивались с использованием стандартизированных психологических тестов: шкалы интеллекта Векслера для детей (WISC-R) для измерения общего, вербального и невербального IQ, а также тестов Wide Range Achievement Test для оценки навыков чтения, правописания и арифметики [42]. Результаты исследования показали, что дети, получившие краниальное облучение в дозе 24 Гр, имели более низкие показатели IQ и академической успеваемости по сравнению с детьми, получившими 18 Гр или не подвергшимися облучению. Среднее снижение IQ составляло около 12 баллов в группе 24 Гр по сравнению с группой 18 Гр. Кроме того, у 7 из 19 детей в группе 24 Гр были зафиксированы значения IQ ниже 90, в то время как в группе 18 Гр таких детей было 2 из 16, а в контрольной группе – 2 из 12. Большинство детей с пониженным IQ получили облучение в возрасте до 5 лет, что указывает на повышенную уязвимость когнитивных функций у младших детей при воздействии высоких доз радиации. Соответственно, снижение дозы краниального облучения с 24 Гр до 18 Гр позволило уменьшить нейротоксичность до допустимого уровня [42].

В исследовании Muriel A. C. и соавт., опубликованном в журнале *Pediatric Blood & Cancer* в 2021 г., были выявлены факторы риска развития аффективных расстройств, индуцированных ГКС, у детей с ОЛЛ. Целью работы было определить предрасполагающие факторы, способствующие возникновению эмоциональных и поведенческих нарушений на фоне терапии ГКС. Особое внимание уделялось оценке нейropsychических симптомов, таких как раздражительность, тревожность, депрессия и нарушения сна, возникающих во время терапии ГКС. Результаты показали, что младший возраст пациентов является значимым фактором риска развития поведенческих расстройств, тогда как подростки чаще сталкиваются с проблемами сна. Кроме того, было отмечено, что тип и доза ГКС не оказывают существенного влияния на развитие аффективных расстройств.

В норвежском когортном исследовании основное внимание было уделено оценке нейropsychологических функций у 112 взрослых, перенесших ОЛЛ в возрасте до 16 лет. Период наблюдения составил от 22 до 27 лет. Результаты сравнивались с аналогичными показателями у 100 здоровых сверстников без онкологического анамнеза. В рамках исследования оценивались такие когнитивные параметры, как скорость обработки информации, вербальное обучение и память. Также был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов для установления полученных доз цитостатических препаратов. Несмотря на то что общий уровень интеллекта в основной группе статистически не отличался от контрольной, у пациентов, перенесших ОЛЛ, были зафиксированы значимые нарушения в ряде нейropsychических показателей. Так, 22% участников имели сниженные показатели скорости обработки информации, у 34% были выявлены дефициты памяти, а у 16% – нарушения в вербальном обучении [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что продолжительная ремиссия после ОЛЛ не исключает возможности возникновения отдаленных нейropsychических последствий. Примечательно, что исследователи не выявили значимой связи между нейрокогнитивными нарушениями и дозой химиотерапевтических препаратов, возрастом на момент диагностики или полом пациента. Это указывает на то, что, возможно, нейрокогнитивные расстройства являются следствием других факторов, таких как длительный стресс, гормональные изменения или влияние других медицинских процедур, а не только дозы химиопрепаратов. Полученные результаты подчеркивают важность более тщательного мониторинга нейрокогнитивного состояния таких пациентов в долгосрочной перспективе.

Для снижения риска и своевременного выявления неврологических осложнений рекомендуется регулярный нейropsychологический мониторинг пациентов, а также внедрение программ когнитивной реабилитации. Это позволяет улучшить адаптацию детей к обучению и социальной жизни после завершения лечения [47].

Эндокринные нарушения

Эндокринные осложнения являются частыми отдаленными последствиями лечения ОЛЛ в детском возрасте.

Лучевая терапия на область головы и шеи является известным фактором риска последующих нарушений работы щитовидной железы. Гипотиреоз является наиболее

распространенным незлокачественным поздним эффектом, связанным со щитовидной железой, который может проявиться как в клинической, так и в субклинической форме. Механизм развития гипотиреоза обусловлен повреждением ткани щитовидной железы в результате воздействия ионизирующего излучения, риск увеличивается при использовании внешней лучевой терапии с дозами, превышающими 26–30 Гр. Дополнительные факторы риска включают женский пол, малый объем щитовидной железы и предшествующие хирургические вмешательства на шее. Помимо гипотиреоза, облучение области головы и шеи может привести к развитию узловых образований в щитовидной железе и повышенному риску рака, особенно папиллярной карциномы, что актуально для пациентов, подвергшихся облучению в детском возрасте.

Облучение черепа при лечении ОЛЛ в детском возрасте оказывает значительное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к различным отдаленным последствиям. К числу таких последствий относятся когнитивные расстройства, нарушения фертильности, гипотиреоз, гипокортицизм и другие эндокринные расстройства. Кроме того, возникает дефицит гормона роста, причем многие случаи остаются недиагностированными до достижения взрослого возраста. Дефицит гормона роста приводит к нарушению линейного роста и снижению конечного роста у пациентов. Особенно подвержены риску дети, перенесшие краниоспинальное облучение в раннем возрасте, поскольку оно оказывает дополнительное воздействие на ростовые зоны позвоночника.

В работе российских ученых проведена оценка частоты и особенностей дефицита гормона роста (ГР) у пациентов, перенесших химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) и ОЛЛ в детском возрасте. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, находящихся на диспансерном наблюдении после завершения противоопухолевого лечения. Из них 30 пациентов перенесли лечение по поводу опухолей ЦНС и 30 – по поводу ОЛЛ. Оценка функции соматотропной оси проводилась с использованием стимуляционных тестов с инсулином и клонифеном, а также определением уровня инсулиноподобного фактора роста-1. В результате дефицит ГР был выявлен у 40% пациентов, перенесших лечение по поводу опухолей ЦНС, и у 20% пациентов после терапии ОЛЛ. Установлено, что риск развития дефицита ГР выше при сочетании химиотерапии и лучевой терапии, особенно при облучении гипоталамо-гипофизарной области. Клинически дефицит ГР проявлялся замедлением темпов роста, снижением массы тела и нарушением пропорций тела. Так, дефицит гормона роста является частым отдаленным осложнением у пациентов, перенесших химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС и ОЛЛ. Раннее выявление и своевременное назначение заместительной терапии ГР могут способствовать улучшению физического развития и качества жизни таких пациентов [52].

Еще одним значимым нейроэндокринным отклонением, возникающим вследствие краниального облучения у детей с ОЛЛ, является повышенный риск избыточной массы тела и ожирения. Sklar и соавт. [44] показали, что пациенты,

получившие дозу краниального облучения 24 Гр, подвергались наибольшему риску развития избыточного веса в молодом возрасте и ожирения в последующем. Oeffinger и Sklar [45] установили, что пациенты, получившие дозу краниального облучения 24 Гр, особенно женщины, лечившиеся в возрасте до 4 лет, имеют значительно более высокий риск ожирения во взрослом возрасте по сравнению с их сверстниками. Учитывая эти риски, важно проводить регулярный мониторинг эндокринной функции у пациентов, перенесших ОЛЛ в детском возрасте, включая оценку уровня гормона роста и массы тела, для своевременного выявления и коррекции возможных нарушений.

Проведение лучевой терапии в процессе лечения ОЛЛ в детском возрасте может приводить к различным репродуктивным проблемам, включая нарушения фертильности. Исследователи изучили физиологическое воздействие ионизирующего излучения на репродуктивные органы (яичники и яички). В результате у мужчин дисфункция зародышевых клеток обычно возникает после облучения яичек, в то время как клетки Лейдига, по-видимому, устойчивы к воздействию ионизирующего излучения [46]. Для женщин было показано, что облучение позвоночника может вызвать дисфункцию яичников, но ни одна из женщин, перенесших в детстве ОЛЛ, представленных в этой небольшой группе, не требовала заместительной терапии половыми гормонами [48].

Примечательно, что в анализе, проведенном в рамках крупнейшего в США и Канаде исследования, было показано, что, несмотря на значительный прогресс в области репродуктивной эндокринологии для детей, перенесших ОЛЛ, многие пациенты остаются недостаточно информированными о своем фертильном статусе, половина из них помнит, что родители или медицинские работники упоминали о возможных репродуктивных проблемах, связанных с лечением ОЛЛ в детском возрасте [49].

Заключение

Несмотря на высокую пятилетнюю выживаемость при ОЛЛ, превышающую 90% в России, у данной группы пациентов сохраняются риски развития отдаленных осложнений, таких как вторичные злокачественные новообразования, кардиотоксичность, нейрокогнитивные нарушения, а также патологии опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. Ключевыми факторами риска являются кумулятивные дозы химиопрепаратов, возраст на момент лечения, генетическая предрасположенность и сопутствующие заболевания. Понимание патогенетических механизмов развития этих осложнений позволяет лучше понять природу данных состояний и определить направления для их ранней диагностики, профилактики и коррекции.

Представленные данные зарубежных исследователей подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения и мультидисциплинарного подхода к реабилитации детей, перенесших ОЛЛ. Комплексные программы последующего наблюдения, включающие регулярный мониторинг репродуктивной функции, нейроэндокринного статуса, кардиоваскулярного и психоэмоционального здоровья, являются ключевыми для своевременного выявления и коррекции возможных нарушений. Особое внимание

следует уделить информированию пациентов и их семей о возможных репродуктивных рисках, связанных с лечением ОЛЛ, для обеспечения осознанного подхода к планированию семьи и сохранению репродуктивного здоровья в будущем.

Таким образом, интеграция современных научных данных в клиническую практику и активное участие мультидисциплинарной команды специалистов обеспечат оптимальное качество жизни и здоровье пациентов, перенесших ОЛЛ в детском возрасте.

Список литературы / References

1. Алексерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия. 2016; 3 (4): 302–308.
2. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdyukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.A. Treatment Results of ALL IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Onkopediatria. 2016; 3 (4): 302–308. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
3. Saleh T.A., Al-Rubaye A.S., Noori A.S., Ibrahim I.K. Assessment of anthracycline-induced long-term cardiotoxicity in patients with hematological malignancies. Iraqi Journal of Hematology. 2019; 8 (2): 63–68. DOI: 10.4103/ijh.ijh_4_19
4. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Гордизе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакин У.А., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.В., Марголин О.В., Марин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008; 80 (7): 33–37.
5. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorob'ev I.A., Samoilova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzhalakian U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasil'nikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Mar'in D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorob'ev A.I. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. Terapevticheskiy arkhiv. 2008; 80 (7): 33–37. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонина Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.А. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология. 2012; 57 (1): 3–9.
7. Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. Russian journal of hematology and transfusiology. 2012; 57 (1): 3–9. (In Russ.).
8. van der Pal H.J., van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. Arch Intern Med. 2010; 170 (14): 1247–1255. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.233
9. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология. 2016; 18 (1): 55–60.
10. Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F., et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. Journal of Modern Oncology. 2015; 18 (1): 55–60. (In Russ.).
11. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23 (12): 2629–2636. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.015
12. 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.
13. Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021; 8(4): 60–70. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
14. 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): 137–159.
15. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. Oncohematology. 2022; 17(3): 137–159. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
16. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van der Graaf W.T., et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart. 1999; 81 (4): 419–423. DOI: 10.1136/hrt.81.4.419
17. Lipshultz S.E., Giantris A.L., Lipsitz S.R., et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20 (6): 1677–1682. PMID: 11925514
18. Leviit G.A., Dorup I., Sørensen K., Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? British Journal of Haematology. 2004; 124 (4): 463–468. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2003.04992.x
19. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van der Graaf W.T., et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart. 1999; 81 (4): 419–423. DOI: 10.1136/hrt.81.4.419
20. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2019; 13: 175394471984343. DOI: 10.1177/1753944719843435
21. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2003; 349: 640–649. DOI: 10.1056/NEJMoa0305091
22. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med. 1991; 325: 1330–1336. DOI: 10.1056/NEJM199111073251902
23. Sklar CA, Mertens AC, Milby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 3136–3141. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8606
24. Marie-Cécile Le Deley et al. Risk of Secondary Leukemia After a Solid Tumor in Childhood According to the Dose of Epipodophyllotoxins and Anthracyclines: A Case-Control Study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. JCO 21: 1074–1081 (2003). DOI: 10.1200/JCO.2003.04.100
25. Schmiegelow K, Al-Modhawi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nygaard R, Svendsen AL, Vetteranta K, Weinsilboum R. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. Blood. 2009 Jun 11; 113 (24): 6077–84. DOI: 10.1182/blood-2008-11-187880

20. Махачева Ф. А., Валиев Т. Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. *Онкогематология*. 2020; 15 (4): 12–17.
21. Makhacheva F. A., Valiev T. T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. *Oncohematology*. 2020; 15 (4): 12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17>
22. Валиев Т. Т., Павлова Т. Ю., Ковригина А. М., Серебрякова И. Н. Острый миелоидный лейкоз как вторая опухоль у больного лимфомой Беркитта: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2021; 14 (2): 167–72.
23. Valiev T. T., Pavlova T. Yu., Kovrigina A. M., Serebryakova I. N. Acute myeloid leukemia as second tumor in a patient with Burkitt's lymphoma: literature review and a case report. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2021; 14 (2): 167–72. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-167-172
24. Ergun-Longmire B., Mertens AC., Mitby P., Qin J., Heller G., Shi W., Yasui Y., Robison LL., Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep; 91 (9): 3494–8. DOI: 10.1210/jc.2006-0656
25. Fujii M., Ichikawa M., Iwatate K., Bakht M., Yamada M., Kuromi Y., Sato T., Sakuma J., Sato H., Kikuta A., Suzuki Y., Saito K. Secondary brain tumors after cranial radiation therapy: A single-institution study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Mar-Apr; 25 (2): 245–249. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.01.009.
26. Коркина Ю. С., Валиев Т. Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология*. 2021; 18 (3): 227–232.
27. Korkina Yu. S., Valiev T. T. L-asparaginase: New about Well-Known Drug. *Pediatric pharmacology*. 2021; 18 (3): 227–232. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pt.v18i3.2282>
28. Joury NMY, Zrafi WS, Bolle S, Fresneau B, Alapeite C, Allodji RS, Berchery D, Haddy N, Kobayashi I, Labbé M, Pacquement H, Pluchart C, Schwartz B, Souillard V, Thomas-Teinturier C, Veres C, Vu-Bezin G, Diallo I, de Vathaire F. Risk Factors of Subsequent Central Nervous System Tumors after Childhood and Adolescent Cancers: Findings from the French Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jan; 30 (1): 133–141. DOI: 10.1158/1055-9965
29. Lee CY, Chen YW, Lee YY, Chang FC, Chen HH, Lin SC, Ho DM, Huang MC, Yen SH, Wong TT, Liang ML. Irradiation-Induced Secondary Tumors following Pediatric Central Nervous System Tumors: Experiences of a Single Institute in Taiwan (1975–2013). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Aug 1; 101 (5): 1243–1252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.032
30. Le Deley M. C., Leblanc T., Shamsaldin A., Raquin M. A., Lacour B., Sommelet D., Chompret A., Cayuela J. M., Bayle C., Bernheim J., Jan A., Leeuw M., Marie C. A. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: A case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (6): 1074–1081. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.100>
31. Mariël L, te Winkel R, Pieters W, Wim C. J. Hop, Hester A., de Groot-Kruseman, Maarten H. Lequin, Inge M. van der Sluis, Jos P. M. Bökkenink, Jan A. Leeuw, Marie C. A. Bruin, R. Maarten Egeler, Anjo J. P. Veerman, Mary M. van den Heuvel-Eibrink; A Prospective Study on Incidence, Risk Factors and Long-Term Outcome of Osteonecrosis in 694 Patients with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2011; 118 (21): 3578. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.3578.3578>
32. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2000 Sep 15; 18 (18): 3262–72. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.18.3262
33. Васова О. А., Жидкова Е. М., Лылова Е. С., Демко А. Н., Якубовская М. Г., Валиев Т. Т., Лесова Е. А. Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами in vitro. *Онкогематология*. 2025; 20 (2): 80–6.
34. Vasova O. A., Zhidkova E. M., Lylova E. S. et al. Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects in vitro. *Oncohematology* – *Oncohematology* 2025; 20 (2): 80–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>
35. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO. Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005 Jun; 129 (6): 734–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05059
36. Anja Möricke, Martin Zimmermann, Maria Grazia Valsecchi, Martin Stanulla, Andrea Biondi, Georg Manns, Giorgio Locatelli, Giovanni Cazzaniga, Felix Niggli, Maurizio Aricò, Claus R. Bartram, Andishe Attarbaschi, Daniela Silvestri, Rita Beier, Giuseppe Basso, Richard Rafei, Andreas E. Kulozik, Luca La Nigro, Bernhard Kremens, Jeanette Greiner, Rosanna Parasole, Jochen Harbort, Roberto Caruso, Arend von Stackelberg, Elena Barisone, Claudia Rössig, Valentino Contter, Martin Schrappe. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016; 127 (17): 2101–2112. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>
37. Marina Kunstreich, Sebastian Kummer, Hans-Juergen Laws, Arndt Borkhardt, Michaela Kühlen. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016; 101 (11): 1295–1305. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147595>
38. te Winkel ML, Appel IM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Impaired dexamethasone-related increase of anticoagulants is associated with the development of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2008; 93 (10): 1570–1574.
39. Bembeck B, Mauz-Korholz C, Zatz RB, Gobel U. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. *Klin Padiatr*. 2003; 215 (6): 327–331.
40. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (11): 1096–1106.
41. Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Mangos GJ, Kelly JJ. Glucocorticoid-induced hypertension: from mouse to man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28 (12): 993–996.
42. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (6): 817–834.
43. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (5): 500–506.
44. Anastasopoulou S, Swann G, Andres-Jensen L, Attarbaschi A, Barzilai-Birenboim S, Erdelyi DJ, Escherich G, Hamadeh L, Harila A, Lopez-Lopez E, McGowan S, Möricke A, Puffi C, Sagi JC, Schmiegelow K, Ullrich NJ, van der Sluis IM, Wahid QU, Winick N, Sramkova L, Zalcberg Y, Zapotocka E, Bhojwani D, Halsey C, Ponte Di Legno Neurotoxicity Working Group. Severe steroid-related neuropsychiatric symptoms during paediatric acute lymphoblastic leukaemia therapy: An observational Ponte di Legno Toxicity Working Group Study. *Br J Haematol*. 2024 Oct; 205 (4): 1450–1459. DOI: 10.1111/bjh.19610
45. Mrakotsky CM, Silverman LB, Dahlberg SE, Alyman MC, Sands SA, Queally JT, Miller TP, Cranston A, Neuberg DS, Sallan SE, Waber DP. Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00–01. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Sep; 57 (3): 492–8. DOI: 10.1002/pbc.23060
46. Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, Wara WM, Matthay KK, Ablin AR. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 22: 13–16. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90976-o
47. Muriel AC, Burgers DE, Treyball AN, Vrooman LM, Adolf E, Samsel C. Risk factors for steroid-induced affective disorder in children with leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 (5): e28847
48. Sklar CA, Mertens AC, Walter A. et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 35: 91–95. DOI: 10.1002/1096-911x(200008)35:2<91::aid-mpo1>3.0.co
49. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1359–1365. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.131
50. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 1981–1987. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.12.1981
51. Кравченко Н. Е., Суетина О. А., Сачук О. В., Валиев Т. Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. *Медицинский алфавит*. 2023; 17: 26–31.
52. Kravchenko N. E., Suetina O. A., Sachuk O. V., Valiev T. T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. *Medical Alphabet*. 2023; 17 (2): 26–31. (In Russ.).
53. Wallace WH, Shalet SM, Telford LJ, Morris-Jones PH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21: 333–339. DOI: 10.1002/mpo.2950210505
54. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*. 2004; 13: 689–690. DOI: 10.1002/pon.784
55. Kanellopoulos A., Andersson S., Zeller B., Tamnes C. K., Fjell A. M., Walhovd K. B., Westlye L. T., Fosså S. D., Ruud E. Neurocognitive Outcome in Very Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with Chemotherapy Only. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 133–138. <https://doi.org/10.1002/pbc.25690>
56. Клют А. С., Харбедия В. Х., Абрамян Д. Г., Перятинский А. В., Глазырина А. А., Петрайкина Е. Е. Анализ функциональных нарушений у детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. *MD-Onco*. 2024; 4 (4): 129–135.
57. Klyut A. S., Kharbediya V. Kh., Abrahamyan D. G. et al. Analysis of functional disorders in oncohematological diseases survivors. *MD-Onco* 2024; 4 (4): 129–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-129-135>
58. Павлова М. Г., Целовальникова Т. Ю., Юдина А. Е., Голоунина О. О., Зиллов А. В., Мазеркина Н. А., Желудкова О. Г., Фадеев В. В. Дефицит гормона роста у лиц, перенесших химиолучевую терапию злокачественных опухолей головного мозга и острого лимфобластного лейкоза в детстве. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (4): 484–495.
59. Pavlova M. G., Tselovalnikova T. Yu., Yudina A. E., Golounina O. O., Zilov A. V., Mazerkina N. A., Zheludkova O. G., Fadeev V. V. Growth hormone deficiency in childhood brain tumors and acute lymphoblastic leukemia survivors. *Obesity and metabolism*. 2021; 18 (4): 484–495. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omel12786>

Статья поступила / Received: 23.05.2025
 Получена после рецензирования / Revised: 03.10.2025
 Принята в печать / Accepted: 06.10.2025

Сведения об авторах

Ситтигуллина Адиля Рафиловна, врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова¹. E-mail: rsittigullin@mail.ru. ORCID: 0009-0004-1587-2087

Харбедия Вахтанг Хвичевич, врач-детский онколог, зав. детским онкологическим реабилитационным отделением². E-mail: kharbediya1992@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7574-335X

Бельшева Татьяна Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ¹. E-mail: klinderma@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5911-553X

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Подольск, Россия

Автор для переписки: Ситтигуллина Адиля Рафиловна. E-mail: rsittigullin@mail.ru

About authors

Sittigullina Adilya R. resident at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after academian of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov¹. ORCID: 0009-0004-1587-2087

Kharbediya Vahang Kh. pediatric oncologist, head of Pediatric Oncology Rehabilitation Dept². ORCID: 0000-0001-7574-335X

Belysheva Tatiana S. DM Sci (habil.), leading researcher at Outpatient Dept of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after academian of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov¹. E-mail: klinderma@bk.ru. SPIN: 2645-4049. ORCID: 0000-0001-5911-553X

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Federal Children's Rehabilitation Center «Korablík» – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Podolsk, Russia

Corresponding author: Sittigullina Adilya R. E-mail: rsittigullin@mail.ru

Для цитирования: Ситтигуллина А. Р., Харбедия В. Х., Бельшева Т. С. Отдаленные эффекты противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-41-48>

For citation: Sittigullina A. R., Kharbediya V. Kh., Belysheva T. S. Long-term effects of antitumor treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Medical alphabet*. 2025; (26): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-41-48>

