

Малова М.Д., Михайлова С.Н., Бельшева Т.С.

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

ВЫСОКОДОЗНЫЙ МЕТОТРЕКСАТ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ.

Резюме

Метотрексат (MTX) является одним из основных препаратов, существенно повысившим показатели выживаемости больных гемобластозами. Так, результаты лечения пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) и поздними стадиями неходжкинских лимфом (НХЛ) с применением высокодозного (1-5 г/м²) метотрексата превышают 90%. Несмотря на высокую эффективность, лечение метотрексатом сопряжено с целым рядом токсических эффектов препарата на органы и системы детского организма.

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффектов токсичности метотрексата у детей при использовании различных протоколов лечения гемобластозов.

Данное исследование является систематическим обзором. К наиболее эффективным программам лечения лейкозов и лимфом у детей относятся протоколы, разработанные группами BFM (Берлин-Франкфурт-Мюнстер) и COALL (Германия), а

также целый ряд программ американских исследовательских групп CCSG, POG, StJCRH. В результате анализа токсичности противоопухолевой терапии установлено, что протоколы BNHLBFM 90/95 и ALL-BFM-90 отличаются нефро- и гепатотоксичностью 3-4 степени (12,5% и 21,2% соответственно), для протокола ALL-MB 91 характерна нейротоксичность 3-4 степени (17,6%), протоколы ALL-MB 2002, ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 характеризуются высокой гематологической 3-4 степени (64,3%) и кожной 3-4 степени (14,5%) токсичностью. Достаточно эффективным и безопасным можно признать протокол ALL IC-BFM 2002. Он обладает менее выраженной кожной токсичностью (3,2%), гепатотоксичностью (8,6%), нефротоксичностью (4,4%) 3-4 степеней. Применение высокодозного метотрексата в протоколах mM и MM не сопровождается высокой частотой тяжелых токсических явлений при проведении адекватной сопроводительной терапии.

Ключевые слова: гемобластозы, метотрексат, токсичность, эффективность, протоколы лечения.

Malova M.D., Mikhailova S.N., Belysheva T.S.

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

HIGH-DOSED METHOTREXATE IN PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY: ISSUES OF TOXICITY OF THERAPY

Abstract

Methotrexate (MTX) is one of the basic drugs that have significantly improved the survival rates of patients with hemoblastosis. For example, the results of treatment of patients with ALL and advanced stages of NHL with high-dosed (1-5 g/m²) methotrexate exceed 90%. Despite the high efficacy, treatment with methotrexate is associated with a range of toxic effects of the drug on organs and systems of the children's organism. The aim of the research was to conduct a comparative analysis of methotrexate toxicity effects in children using different hemoblastosis treatment protocols. This study is a systematic review. The most effective treatment programs used currently include protocols developed by the BFM group (Berlin-Frankfurt-Munster) and COALL (Germany), as well as a number of protocols of the American research groups CCSG, POG, StJCRH. As

a result of the analysis, it was found that the protocols B-NHL BFM 90/95 and ALL-BFM-90 are characterized by high nephro- and hepatotoxicity of grade 3-4 (12.5% and 21.2% respectively), the protocol ALL-MB 91 is characterized by neurotoxicity of grade 3-4 (17.6%), protocols ALL-MB-2002; ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 are characterized by high hematological grade 3-4(64.3%) and skin toxicity grade 3-4 (14.5%). The ALL IC-BFM 2002 protocol can be considered sufficiently effective and safe. It has less severe skin toxicity (3.2%), hepatotoxicity (8.6%), nephrotoxicity (4.4%) of grades 3-4. The use of high-dose methotrexate in mM and MM protocols is not accompanied by a high incidence of severe toxic events with supportive therapy.

Key words: hemoblastoses, methotrexate, toxicity, efficacy, treatment protocols.

Введение. Метотрексат (MTX) является одним из самых широко используемых противоопухолевых препаратов, доказавших свою эффективность в отношении большого спектра онкологических заболе-

ваний у детей. Применение высоких доз MTX (>1 г/м²) в комбинации с другими химиопрепаратами на сегодняшний день является стандартом лечения таких нозологий, как острый лимфобластный лейкоз

(ОЛЛ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), позволяя достичь многолетней выживаемости и выздоровления у более чем 90% больных детского возраста. [1,2]. Выдающиеся результаты лечения гемобластозов в детской когорте больных стали основанием для модификации схем лечения взрослых пациентов, в том числе, за счет включения высокодозного метотрексата. Адаптация протокола NHL-BFM 90 для лечения лимфомы Беркитта у взрослых позволила получить общую выживаемость у 88% больных (медиана наблюдения 16,5 мес.) [3].

Современные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) позволяют получить выздоровление и многолетнюю общую выживаемость у 90,7 % больных острым лимфобластным лейкозом и $85,67 \pm 11,15\%$ при некоторых вариантах неходжкинских лимфом [4]. Однако высокие показатели длительной выживаемости связаны с непосредственной и отдаленной токсичностью проводимой терапии [5]. В случаях токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, мочевыделительной и других систем требуется назначение антидотов и препаратов, защищающих органы и системы организма от повреждающих эффектов противоопухолевых препаратов [6;7-9]. Несмотря на разработанные рекомендации по инфузионной терапии, терапевтическому лекарственному мониторингу, использованию фолината кальция, позволяющих снизить ожидаемую токсичность метотрексата, у ряда больных предотвратить развитие осложнений не всегда представляется возможным.

Важную терапевтическую проблему представляют непосредственные побочные эффекты метотрексата, связанные с кожной, гематологической токсичностью, токсическим поражением ЦНС, других органов и систем. Биологическая природа этих видов токсичности до сих пор остается недостаточной изученной.

Цель исследования – провести сравнительный анализ токсичности метотрексата у детей при использовании различных протоколов лечения гемобластозов.

Материалы и методы. Данное исследование является систематическим обзором. Был проведен анализ научных публикаций, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, анализ отчетов, научно-исследовательских материалов на предмет оценки эффектов токсичности метотрексата у детей при использовании различных протоколов лечения. Основной акцент был сделан на анализе кожной, гематологической токсичности, токсическом поражении ЦНС при лечении ОЛЛ и НХЛ.

Результаты и обсуждение. Метотрексат – антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты, ингибитор дегидрофолатредуктазы, которая превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую [10]. Назначение МТХ в высо-

кодозном режиме 1-5 г/м² имеет ряд преимуществ – преодоление механизмов опухолевой резистентности и способность прохождения через гематоэнцефалический барьер, что играет определяющую роль в лечении и профилактике поражения ЦНС при гемобластозах [11-14]. Достижение высоких концентраций МТХ в плазме крови ведет к значимому увеличению токсичности, что диктует необходимость проведения лекарственного мониторинга МТХ в плазме крови, инфузионной терапии, введения фолината кальция. Тем не менее, в литературе описаны случаи тяжелой токсичности, частота которой может достигать 10%, с уровнем смертности,ходящим до 6% [15].

В настоящее время в Российской Федерации используются международные протоколы лечения ОЛЛ: ALL IC-BFM 2002/2009 (Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Munster [BFM] 2002/2009 – программы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, разработанные группой BFM в 2002/2009 году) и ALL-MB-2015 (Acute Lymphoblastic Leukemia Moscow-Berlin 2015 – протокол для лечения детей с ОЛЛ, разработанный группой Москва-Берлин в 2015 году), похожие по спектру используемых препаратов и, следовательно, ожидаемому профилю токсичности [15]. У детей до 1 года применяются 2 возможные схемы терапии: Interfant (International Collaborative Treatment Protocol For Infants – Международный протокол лечения для детей до 1 года) и MLL-Baby-2006 (Myeloid-lymphoid leukemia, mixed-lineage leukemia – программа лечения MLL-позитивных ОЛЛ у детей до 1 года) [16]. Для лечения пациентов с НХЛ высокоэффективным является протокол B-NHL-BFM 95 (B-cell non-Hodgkin lymphoma Berlin-Frankfurt-Munster 1995 – протокол, используемый для лечения B-клеточных неходжкинских лимфом) [17].

Степень токсичности МТХ при применении различных протоколов лечения варьирует. Это определяется плазменными концентрациями МТХ, его дозами, схемами и режимами введения препарата, а также видами сопроводительной терапии [18].

В отдельных исследованиях показано, что варианты токсичности во многом зависят от этапа терапии [13]. Так, на этапе консолидации ремиссии при ОЛЛ чаще регистрируются гастроинтестинальная и гепатотоксичность, обусловленные применением МТХ в дозах 2 г/м² или 5 г/м² (в протоколах ALL IC-BFM 2002/2009) [13]. Выраженные проявления токсичности заставляют проводить сопроводительное лечение, направленное на коррекцию развившихся осложнений и откладывать начало очередного этапа противоопухолевого лечения, что снижает эффективность терапии [13].

Распространенным осложнением при применении протокола ALL IC-BFM 2002/2009 является гастроинтестинальная токсичность (33,6%). В желудочно-кишечном тракте МТХ абсорбируется

путем активного транспорта при помощи переносчика фолиевой кислоты и протон-сопряженного переносчика (расположены на апикальной базолатеральной мембране энтероцитов), кодируемых генами SLC19A1 и SLC46A1, а также генами ABCG2, ABCB1, ABCG2) [13]. Носитель восстановленного фолата SLC19A1 80G>A является наиболее изученным полиморфизмом в гене SLC19A1 (= RFC1). Аллель А, вероятно, приводит к уменьшению клеточного притока метотрексата, что способствует более высоким концентрациям метотрексата в плазме у гомозиготных по АА пациентов. Было показано, что все гетеро- или гомозиготные носители аллеля А имеют неблагоприятный прогноз. Установлено, что аллель А связана с повышенным риском гепатотоксичности, а также с риском желудочно-кишечной токсичности и прерывания лечения, в то время как аллель G был ассоциирован с гипербилирубинемией после высокодозного МТХ [19]. Таким образом, наблюдается зависимость токсических проявлений МТХ от полиморфизма указанных генов.

Результаты лечения ОЛЛ у детей по программе ALL-MB-91 показывают, что, 5-летняя выживаемость больных ОЛЛ составляет 76%, причем для группы стандартного риска она оказалась 81%, а для группы высокого риска – 65% [20]. При проведении терапии по протоколу ALL-MB 2008 в 42,5% отмечалась гематологическая токсичность и в 36,8% – нейротоксичность. В 2015 г. начато исследование эффективности нового протокола ALL-MB 2015, который отличается более низкой частотой нейротоксичности – 21,7% [21].

При использовании протокола ALL IC-BFM 2002 в качестве основных видов токсичности можно выделить преобладание гематологической токсичности 3 и 4 степени у 53,6% и 23,2% пациентов соответственно. Метаболическая токсичность имела место в 28,6% случаев. При этом преобладала токсичность 1-2 степени тяжести. Однако применение высокодозного метотрексата 2-5 г/м² в протоколах mM и MM характеризуется отсутствием признаков тяжелых токсических осложнений (при условии, что детям проводилась адекватная, рекомендованная протоколом, сопроводительная терапия). К примеру, гепатотоксичность 4 степени отмечалась только у 10,4% пациентов. Тяжелая гематологическая токсичность наблюдалась не более чем в 15% случаев (в виде лейкопении, нейтропении 3-4 степени тяжести). Кожная токсичность, поражения слизистых оболочек (преимущественно в виде мукозитов) возникали в 15% случаев. При этом наблюдалась 3-4 степень тяжести осложнений [11].

При проведении блоковой терапии в группах больных ОЛЛ высокого риска во всех 100% случаев отмечалась лейко- и нейтропения 4 степени тяжести. В 75% случаев это повлекло за собой развитие тяжелого инфекционного процесса. Потребовалось назначение антибактериальных препаратов 2-3 ли-

нии в комбинации с противогрибковыми средствами. Проведение поддерживающей терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 сопровождалось развитием гепатотоксичности 1-2 степени тяжести (34,4% случаев), а также развитием гематологической токсичности 3-4 степени тяжести, которая проявлялась преимущественно в виде анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении 3-4 степени тяжести (53,4% случаев) [22].

При этом современные подходы к лечению помогают найти новые пути снижения токсичности высокодозного метотрексата без потери его эффективности. К примеру, системное выведение МТХ обеспечивается за счет клубочковой фильтрации и активной секреции из клеток почечных канальцев. В этом процессе участвуют белки, кодируемые генами SLC22A6, SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCG2 и ABCG4. Соответственно, при полиморфизмах данных генов можно прогнозировать нарушения элиминации МТХ [13]. Печеночная токсичность значительно выше у пациентов с MTHFR C677T, SLC19A1 G80 и ABCB1 C3435T. MTHFR C677T также связан с риском гемопозитической токсичности. [23] Результаты исследования свидетельствуют также о влиянии мутаций C677T гена MTHFR на уровень органной токсичности высокодозного метотрексата, более выраженном при увеличении длительности воздействия МТХ на ткани (при его 36-часовом введении, а также при замедленном клиренсе), что определяет возможность рассматривать факт наличия таких мутаций у получающих терапию МТХ детей как фармакогенетическую детерминанту повышенного риска развития орального мукозита [24].

Метотрексат, используемый в дозе 1-5 г/м², является одним из основных препаратов современных протоколов лечения НХЛ – BNHLBFM 90/95. Терапия высокодозным метотрексатом сопровождается токсичностью со стороны кожи и слизистых оболочек, печени и почек. Степень выраженности токсичности метотрексата прямо пропорциональна длительности введения препарата. В целях снижения токсических проявлений были предприняты попытки уменьшить время инфузии метотрексата до 4 ч при лечении пациентов не только 1-2й групп риска, но и 3-4й (в том числе с поражением ЦНС) [22]. Клинические проявления токсического повреждения ЦНС при применении высоких доз МТХ по протоколу BNHLBFM 90 редкие и включают: головную боль, тошноту, рвоту, летаргию, нарушение зрения, афазию, гемипарез, парез, судороги, лейкоэнцефалопатию и арахноидит. Неврологический дефицит в 86% случаев обратим [25,26]. Явления мукозита 3-4 степеней наблюдались значительно реже при введении метотрексата в течение 4 ч, по сравнению с его 24-часовой инфузией, но и результаты лечения пациентов групп высокого риска оказались ниже (77% против 93%). Для локализованных (I-II) стадий В-НХЛ показатели БСВ были приблизительно оди-

наковы как при 4-х, так и при 24часовом введении метотрексата (95% и 100% соответственно) [23].

В России были предприняты попытки оптимизации терапии НХЛ, направленные на снижение токсичности. В 2015 г. представлены результаты 2 последовательных многоцентровых исследований (ВНХЛ 2004маб и ВНХЛ 2010маб), включивших пациентов детского возраста. Основной целью исследований был ответ на вопрос, возможно ли снижение дозы метотрексата с 5 до 1 г/м² при одновременном включении в программу терапии ритуксимаба. Курсы ПХТ были идентичны протоколу BNHLBFM 90, однако доза метотрексата в первых 2 индукционных курсах составила 1 вместо 5 г/м²/24 ч в целях уменьшения токсичности данного препарата. В результате удалось снизить нейротоксичность (отмечалась головная боль, купирующаяся самостоятельно в течение 48 ч; аллергическая реакция, нейропатия 1-2 степеней). Такая комбинированная иммунохимио-

терапия, несмотря на сниженную интенсивность, показала достаточную эффективность с достижением 5-летней ОВ 82 ± 8% [23].

Обращают внимание исследования, проведенные Самочатовой Е.В. и соавт [27]. Так, авторами представлены результаты лечения 83 больных (дети и подростки 2-17 лет, медиана 8,76 лет) В-клеточными неходжкинскими лимфомами и острым В-клеточным лейкозом по протоколу В-НХЛ/В-ОЛ, где доза метотрексата снижена с 5 до 1 мг/м²/24 ч при одновременном использовании ритуксимаба. Гематологическая токсичность лечения не превышала 1-2 степени (28,2%) [28]. К сожалению, данные по отдаленной эффективности не представлены.

Сводный анализ токсичности основных протоколов (по шкале NCI CTCAE v5.0) представлен в таблице 1.

Таблица 1

Анализ токсичности высокодозного МТХ при использовании различных протоколов лечения (по шкале NCI CTCAE v5.0)

Протокол	Преобладающий вид токсичности	Степень по шкале NCI CTCAE v5.0	Частота встречаемости
ALL IC-BFM 2002/2009	Гепатотоксичность	1-2 степень	43,7% [22]
	Гематологическая	2-3 степень	53,4% [22]
	Нефротоксичность	1-2 степень	24,4% [22]
	Кардиотоксичность	1-2 степень	11,8% [22]
	Кожная токсичность	1 степень	32,1% [22]
BNHLBFM 90/95	Нефротоксичность	3-4 степень	12,4% [23]
	Нефротоксичность	1-2 степень	29% [29]
	Гематологическая	1-2 степень	28,2% [28]
ALL-BFM-90	Гематологическая	3-4 степень	68,7% [30]
	Нейротоксичность	3-4 степень	22,2% [30]
	Гепатотоксичность	1-2 степень	14,8% [30]
ALL-MB 91	Гематологическая	3-4 степень	58,6% [31]
	Нейротоксичность	3-4 степень	10,2% [31]
	Кожная токсичность	2-3 степень	23,8% [31]
ALL-MB-2002	Гематологическая	3-4 степень	40,5% [31]
	Кожная токсичность	2-3 степень	19,6% [31]
COALL-St.Petersburg-92	Гематологическая	3-4 степень	51,6% [31]
	Кожная токсичность	1-2 степень	27,3% [31]

Заключение. Острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы являются потенциально излечимыми заболеваниями, что стало возможным благодаря применению современных протоколов лечения. Одним из основных препаратов, используемым в терапии, является метотрексат.

Различные программы лечения у детей претерпевали интенсификацию, подвергались многочис-

ленным модификациям, с учетом результатов и эффективности, накопленного опыта их применения и возможности воспроизведения. Эволюция подходов в назначении метотрексата шла по пути постепенного увеличения дозы препарата. В первых протоколах 1970-х гг. доза МТХ составляла 50 мг, но по мере внедрения новых подходов сопроводительной терапии (например, использование кальция фолиа-

та), стало возможным использование метотрексата в более высоких дозах, а значит, и получение более высоких результатов терапии. Тем не менее, достижение пятилетней общей выживаемости у подавляющего большинства детей с ОЛЛ и НХЛ сопряжено с непосредственными и отдаленными проявлениями токсичности проведенной терапии.

Выполненный анализ токсичности при использовании вышеприведенных протоколов лечения показал, что в соответствии с полученными данными переносимость терапии высокодозным МТХ можно признать удовлетворительной на фоне стандартных схем сопроводительного лечения. Частота случаев тяжелой токсичности может быть обусловлена неоднородностью выборки и большим числом курсов ПХТ. Случаи развития тяжелой токсичности не являются предикторами последующей неудовлетворительной переносимости и не служат поводом для отмены последующих курсов высокодозного МТХ [32]

В качестве перспективного направления совершенствования существующих протоколов выступает выделение отдельных прогностических факторов, разработка таргетных подходов на основе анализа

факторов риска. При индивидуализации программ можно достичь снижения интенсивности и дозировок используемых цитостатиков, и как следствие – снизить уровень токсичности. С целью прогнозирования вероятности развития токсичности метотрексата наиболее актуальным является изучение полиморфизма генов, участвующих в метаболизме и элиминации МТХ. Определение полиморфизма генов может играть важную роль в более раннем назначении гепатопротекторов, восстановленных форм фолиевой кислоты, что положительно влияет на предупреждение токсичности метотрексата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

Список литературы

1. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. // Онкогематология. – 2020. – Т.15, № 3. – С. 12-26.
2. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 46–56.
3. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ –М –04: промежуточные результаты // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 3 –11.
4. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 35 –41.
5. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 420 – 437.
6. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC –BFM 2002 // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 302 – 308.
7. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 3 –9.
8. Dhingra H. Safe administration of high –dose methotrexate with minimal drug level monitoring: Experience from a center in north India // *Pediatr Blood Cancer*. – 2020. – vol. 67(11). doi: 10.1002/pbc.28394.
9. Kanwar V.S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // *Pediatrics: General Medicine*. – 2021. – № 2. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview>.
10. Totadri S. A single assessment of methotrexate levels at 42 hours permits safe administration and early discharge in children with lymphoblastic lymphoma and leukemia receiving high –dose methotrexate // *Pediatr Hematol Oncol*. – 2021. – vol. 38(5). – P. 434 – 443. doi: 10.1080/08880018.2020.1863535.
11. Vaishnavi K. Improving the safety of high –dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin // *Pediatr Blood Cancer*. – 2018. – vol65(12). doi: 10.1002/pbc.27241.
12. Weinblatt M. Pediatric Acute Myelocytic Leukemia // *Pediatrics: General Medicine*. – 2020. – №22. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/987228-overview>
13. Иванова Н.М. Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой. – Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_vysokikh_doz_metotreksata_v_lekarstvennoy_terapii_detey_s_lokalizovannoy_osteosarkomoy.html

14. Алескерова Г.А. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: обзор литературы // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 172–176.
15. Бойченко Э.Г., Петрова Э.М. Сравнительная эффективность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в Санкт –Петербурге с использованием двух версий протокола COALL –92 // Онкогематология. – 2011. – № 3. – С. 8–17.
16. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6 –меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 79–85.
17. Tiwari P. Serum Creatinine Versus Plasma Methotrexate Levels to Predict Toxicities in Children Receiving High –dose Methotrexate // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2015. – №32 (8). – P. 576–584. doi: 10.3109/08880018.2015.1087612.
18. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 11–18.
19. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз у детей. – Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostryj-limfoblastnyj-lejkoz-u-detej_14138/#part_7
20. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дисс. док. мед. наук. / Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН. Москва, 2014.
21. Seiter K. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) // *Hematology.* – 2021. – №. 2. – Access mode: <https://emedicine.medscape.com/article/207631-overview> (Accessed 02/08/2022).
22. Schmiegelow, K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. // *British Journal of Haematology.* – 2009. – vol. 146(5). P. 489–503.
23. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // *Педиатрия.* – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19–27.
24. Литвинов Д.В. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы // *Онкогематология.* – 2015. – № 10. – С. 30–37.
25. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC –BFM 2002: автореф. дисс. канд. мед. наук. – М.: 2018. – 25 с.
26. Sujatha Suthandiram, Gin –Gin Gan, Shamsul Mohd Zain, et al. // Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies // *Pharmacogenomics.* – 2014. – vol. 15(11). P. 1479–1494.
27. Борис С.П., Липай Н.В., Попруженко Т.В. Генетический полиморфизм в метаболизме фолиевой кислоты как фактор риска развития мукозита при лечении онкогематологических заболеваний с использованием высоких доз метотрексата у детей // *Медицина.* – 2015. – Т. 88, № 1. – С. 15–19.
28. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Современные тенденции в лечении агрессивных В –клеточных лимфом у детей // *Онкогематология.* – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 21–27.
29. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей // *Педиатр.* – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 89–98.
30. Parasole R. Toxicity and efficacy of intrathecal liposomal cytarabine in children with leukemia/lymphoma relapsing in the central nervous system: a retrospective multicenter study // *Leuk Lymphoma.* – 2015. – №56 (3). – P. 650–655. doi: 10.3109/10428194.2014.927456
31. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. Возможности и проблемы современной терапии неходжкинских лимфом у детей и подростков // *Педиатрия.* – 2011. – Т. 90. – № 4. – С. 37–43.
32. Дорохина Е.И. Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В–крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL–BFM–90. Автореф. дисс. канд. мед. наук / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина», Москва, 2016 г.
33. Михеев А.В. Оценка токсичности программной химиотерапии протокола БФМ – 90м у детей с острым лимфобластным лейкозом. Автореф. дисс. канд. мед. наук, ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток – 2004 г.
34. Бойченко Э.Г. Сравнительный анализ программ химиотерапии различной интенсивности в лечении острого лимфобластного лейкоза. Автореф. дисс. канд. мед. наук., ФГУ «Федеральный научно–клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии», Москва, 2011 г.
35. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 11–18.