

Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе

А.С. Уланова^{1,2}, Н.А. Григорьева^{1,2}, И.А. Турабов², Я.С. Олейник², М.Ю. Рыков³¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия;²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Treatment of lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome

A.S. Ulanova^{1,2}, N.A. Grigoryeva^{1,2}, I.A. Turabov², Ia.S. Oleynik², M.Yu. Rykov³¹Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia;²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Среди злокачественных новообразований у детей в России 30% составляют острые лейкозы. Синдром Дауна (трисомия хромосомы 21) считается одним из самых сильных факторов, предрасполагающих к развитию острого лейкоза. Генетические аномалии при синдроме Дауна имеют стратегически важное значение для понимания подходов к процессу лечения, метаболизма некоторых лекарственных средств и чувствительности бластных клеток к химиотерапии.

Представлено описание трех клинических случаев пациентов с острым лимфобластным лейкозом при синдроме Дауна, у которых в процессе терапии развивались тяжелые осложнения, что требовало коррекции дозировок химиопрепаратов.

Данная когорта пациентов находится в высокой группе риска развития гематологических, метаболических и инфекционных осложнений, которые обуславливают необходимость индивидуализации схем и дозирования химиопрепаратов.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, синдром Дауна, клинический случай, лечение.

Для цитирования: Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Олейник Я.С., Рыков М.Ю. Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-105-109

Acute leukemia accounts for 30% of malignant neoplasms in children in Russia. Down's syndrome (trisomy of chromosome 21) is considered one of the strongest predictors of acute leukemia. Genetic abnormalities in patients with Down syndrome are strategically important for treatment approaches, metabolism of certain drugs, and sensitivity of blast cells to chemotherapy.

The article describes three clinical cases of patients with acute lymphoblastic leukemia with Down's syndrome who developed severe complications requiring correction of the dosage of chemotherapy.

This cohort of patients is at high risk for the development of hematological, metabolic and infectious complications that require individualization of regimens and dosage of chemotherapy drugs.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, Down's syndrome, clinical case, treatment.

For citation: Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Oleynik I.A., Rykov M.Yu. Treatment of lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 105–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-105-109

Среди проблем современной педиатрии злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест. Ежегодно в России они выявляются более чем у 3500 детей, из которых 30% составляют больные острым лейкозом [1]. Среди острых лейкозов у детей отмечается преобладание острого лимфобластного лейкоза, на долю которого приходится 75–85% [2]. Заболеваемость этой патологией в Архангельской области в последние

годы достигает 5:100 000, значительно превысив этот показатель в ранее исследованном периоде (1982–1997 гг.) [3–5].

Частота рождений детей с синдромом Дауна варьирует от страны к стране, в среднем составляя 1:1000 живых новорожденных, и, несмотря на достижения современных методов антенатальной диагностики и прерывания беременности, распространенность заболевания не имеет тенденции к снижению.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Уланова Анна Сергеевна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач-детский онколог отделения химиотерапии и опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова»
ORCID: 0000-0002-0326-6774

Григорьева Наталья Александровна — асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач-детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова
e-mail: grinatal71@yandex.ru

163001 Архангельск, просп. Обводный канал, д. 7

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хи-

рургии, декан педиатрического факультета Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4047-406X

Олейник Ярослав Сергеевич — ординатор кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-8106-2120

163000 Архангельск, Троицкий просп., д. 51

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,
ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

Регулярная трисомия хромосомы 21, или синдром Дауна, считается одним из самых сильных факторов, предрасполагающих к развитию острого лейкоза [6].

Частота возникновения острых лейкозов у детей с синдромом Дауна достоверно не изучена, однако множество авторов заявляют о двадцатикратном увеличении риска развития острого лейкоза в рассматриваемой группе [6, 7]. По некоторым данным, частота развития острых лейкозов среди всей популяции индивидуумов с синдромом Дауна составляет 1:260. Авторы этого же исследования отдельно изучили детскую группу, но в более раннем периоде времени, выявив при этом частоту развития всех острых лейкозов, равную 1:110 [6]. Более поздние детализированные данные по частоте развития острого лимфобластного лейкоза во всей популяции индивидуумов с синдромом Дауна характеризуют рассматриваемый показатель как 1:300 [7].

Наличие синдрома Дауна у пациента с острым лейкозом имеет стратегически важное значение для понимания подходов к процессу лечения, метаболизма некоторых лекарственных средств и чувствительности бластных клеток к химиотерапии. Так, наличие мутации гена *GATA1* обеспечивает повышенную чувствительность опухолевых клеток к citarabinу и даунорубину у детей с острым мегакариобластным лейкозом. По данным зарубежной литературы, именно трисомия по хромосоме 21 способствует возникновению мутации *GATA1* у детей с синдромом Дауна [8].

К сожалению, подобной положительной тенденции со стороны чувствительности опухоли к химиотерапии не наблюдается при остром лимфобластном лейкозе. Рассматривая генетические аспекты острого лимфобластного лейкоза у детей с синдромом Дауна, нельзя не отметить возникновение тяжелой гастроинтестинальной токсичности вследствие использования метотрексата [9]. Весьма вероятно, что дополнительная копия гена *SLC19A1* (локализуется в хромосоме 21), кодирующего трансмембранный белок с одноименным названием, приводит к значительно большему накоплению метотрексата в органах и тканях пациентов с синдромом Дауна, обуславливая повышенную токсичность [8, 10, 11].

В рамках рассмотрения токсичности химиопрепаратов у больных синдромом Дауна следует упомянуть 6-меркаптопурин (из группы антиметаболитов). На основании изучения мирового опыта установлено, что обычно используются сниженные дозировки как метотрексата, так и 6-меркаптопурина. Изучение токсичности 6-меркаптопурина при остром лимфобластном лейкозе у детей с синдромом Дауна показало, что у некоторых индивидуумов снижена активность фермента тиопуринметилтрансферазы (кодируется геном *TPMT*), ответственного за метаболизм указанного препарата. Недостаточность фермента приводит к аккумуляции 6-меркаптопурина в организме, обуславливая в основном гематологическую токсичность [11–13].

Кроме того, множество исследований свидетельствуют, что синдром Дауна (наравне с возрастом и ожирением) является фактором высокого риска развития гипергликемии на фоне приема глюкокортикостероидов. Показано, что клетки несолидных опухолей имеют измененный метаболизм, например увеличение количества белков — переносчиков глюкозы GLUT1 [8]. Таким образом, у детей с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна имеется риск не только развития сахарного диабета и диабетической комы, но и затяжного ответа на химиотерапию, а также риск рецидива заболевания. Следует отметить, что совокупный эффект от миелосупрессии и подавления транскрипции провоспалительных цитокинов, вызванный глюкокортикостероидами, обеспечивает восприимчивость организма к развитию тяжелых инфекционных процессов [9].

Таким образом, цель работы состояла в том чтобы обратить особое внимание специалистов на проблемы, возникающие в процессе терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе и обусловленные наличием генетических и биохимических особенностей. Описание ряда клинических случаев показывает, насколько важно в практической деятельности учитывать особенности метаболизма лекарственных препаратов при синдроме Дауна.

Клинические наблюдения

За последние 10 лет (с 2010 по 2020 г.) в отделении химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» диагноз острого лейкоза установлен у 115 детей: лимфобластный лейкоз — у 89 (77,4%), острый миелоидный лейкоз — у 26 (22,6%). Синдром Дауна был ранее диагностирован у 4 (3,5%) из этих детей: у одного с острым миелоидным лейкозом и у 3 — с острым лимфобластным лейкозом. Мы приводим клинические наблюдения и особенности лечения пациентов с синдромом Дауна и острым лимфобластным лейкозом.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик, 7 лет, с синдромом Дауна, 3 марта 2017 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При постановке диагноза у ребенка по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония грибковой этиологии. Начало химиотерапии было отложено ввиду инфекционного процесса. Осуществлялась антибактериальная и противогрибковая терапия (сульцеф + амикацин + флуконазол, затем замена препаратов на меропен + ванкомицин + амфотерицин В) с положительной динамикой.

С 28.03.17 г. начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 (группа 1221-ImR). В процессе проведения индукции ремиссии (в том числе введение дексаметазона) 28.03.17–02.05.17 эпизоды гипергликемии не отмечались. На 36-й день была зафиксирована ремиссия. Весь период индукционной терапии

ребенок перенес без отклонений, и весь этап терапии выполнен в установленные сроки.

В дальнейшем в период проведения консолидации-1 в течение первых 3 нед ребенок получал 6-меркаптопурин и метотрексат в 50–75% дозировке. Проявлений токсичности препаратов при этом не было. Однако при продолжении данного этапа терапии стали появляться признаки стоматита с развитием язвенно-некротического процесса с кровотечением из слизистой оболочки полости рта в совокупности с длительной панцитопенией и фебрильной нейтропенией. Проводилась массивная антибактериальная и противогрибковая терапия (меронем + ванкомицин + вифенд), длительные трансфузии препаратов крови (тромбоконцентрат и фильтрованных эритроцитов), стимуляция лейкопоза. С появлением признаков токсичности химиопрепаратов дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата снижены до 25–50%. Тяжелые инфекционные осложнения, гематологическая токсичность тяжелой степени привели к прерыванию терапии на 20 дней. В результате лечения явления цитопении, язвенно-некротического стоматита постепенно купировались.

В период осуществления реиндукций (на фоне приема гормональных препаратов) состояние пациента полностью стабилизировалось.

В период проведения консолидаций-2 и -3 также отмечались явления длительной панцитопении, непрерывно-рецидивирующее течение тяжелого эрозивно-язвенного стоматита с некрозами, кровотечением из слизистой оболочки полости рта. Все перечисленное требовало массивной антибактериальной и противогрибковой терапии (первая линия: сульцеф + амикацин + вифенд; затем усиление терапии и замена на меронем + ванкомицин + вифенд), инфузионной терапии, трансфузии компонентов крови. Ввиду тяжести состояния проводились перерывы в химиотерапии от 7 до 14 дней, в течение данного периода дозы 6-меркаптопурина и метотрексата были снижены до 25%.

С 09.02.2018 г. начата терапия поддержки, на протяжении которой ребенок получал антиметаболиты в интермиттирующем режиме (препараты принимались в 12,5% дозировке через день). В процессе терапии поддержки эпизодов цитопении, тяжелых инфекционных осложнений зафиксировано не было и перерывов в приеме химиопрепаратов не требовалось.

19.09.19 г. у пациента была подтверждена ремиссия и закончена химиотерапия. Общая длительность терапии составила 2,5 года (на 6 мес больше предусмотренного протоколом). В настоящее время ребенок в ремиссии.

Клиническое наблюдение 2. Мальчик, 2 года, с синдромом Дауна, в конце октября 2017 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При установлении диагноза инфекционный статус отсутствовал.

С 06.11.2017 г. начата индукционная терапия по протоколу ALL-MB-2015 (группа 1221-SRG). На 15-й день терапии в миелограмме клеточность костного мозга была резко понижена (7000 и 10,500), количество бластов – 2,5 и 5%, отмечено равномерное и выраженное угнетение всех ростков кроветворения.

На 21-й день терапии наблюдалось ухудшение состояния в виде появления признаков эрозивного стоматита и перианального дерматита. По данным лабораторного обследования выявлены панцитопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 300 мг/л (норма – не более 5 мг/л), прокальцитонина более 2 нг/мл (норма – не более 0,064 нг/мл). Рентгенологически верифицирована двусторонняя пневмония. Назначена массивная антибактериальная и противогрибковая терапия (первая линия: меронем + амикацин + флуконазол + метронидазол; затем усиление терапии: меронем + ванкомицин + метронидазол + амфолип), трансфузии компонентов крови, химиотерапия прервана на 14 дней.

05.12.2017 г. на спине в проекции остистых отростков позвонков под кожей появились инфильтраты, линзовидные, безболезненные, диаметром до 2–3 см, размеры их менялись в течение суток (рис. 1). 12.12.2017 г. возник новый инфильтрат под кожей в области живота справа (рис. 2). По данным ультразвукового исследования эти образования описывались как гиперэхогенные фокусы в гиподерме с различным отношением к кровотоку (кровоток как непосредственно в образовании, так и по периферии). В динамике появившиеся образования сохранялись, ребенка не беспокоили, ограничивались от окружающих тканей, периодически над ними наблюдались гиперемия и дезэпителизация кожи. 15.12.2017 проведена биопсия образований на передней брюшной стенке и в области наружной лодыжки слева. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует гнойному воспалению (абсцесс? флегмона?).

На фоне массивной терапии (меронем + ванкомицин + метронидазол + амфолип) удалось стабилизировать состояние, улучшились лабораторные показатели. С 12.12.2017 г. была возобновлена индукционная терапия в полном объеме. 26.12.2017 г. достигнута ремиссия. Таким образом, индукционная терапия, включая перерывы, длилась 54 дня, отставание в соблюдении тайминга протокола составило 18 дней.

С 02.01.2018 г. был начат консолидирующий этап терапии, пациент получал 6-меркаптопурин и метотрексат в 75% дозе, остальные препараты – в полном объеме. На 2-й неделе появились признаки эрозивного стоматита, нейтропении, прием 6-меркаптопурина переведен в интермиттирующий режим (в 12,5% дозировке через день), метотрексат вводился еженедельно в 12,5% дозировке. В целом на фоне снижения дозировки химиопрепаратов, антибактериальной



Рис. 1. Инфильтративные изменения кожи в области остистых отростков нижних грудных позвонков.

Fig. 1. Infiltrative skin changes in the region of the spinous processes of the lower thoracic vertebrae.



Рис. 2. Инфильтрат брюшной полости справа.

Fig. 2. Abdominal infiltrate on the right.

и противогрибковой терапии (сульцеф + амикацин + флуконазол) удавалось проводить химиотерапию практически без перерывов, но ребенок переносил ее сложно: непрерывно рецидивировал язвенно-эрозивный стоматит, персистировала гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, периодически появлялась афебрильная нейтропения, тромбоцитопения до 3–4-й степени, анемия до 2–4-й степени, коагулопатия с кровоточивостью из эрозий слизистой оболочки полости рта. При этом лабораторных признаков острого воспаления не было (уровень СРБ максимально повышался до 17 мг/л).

На 4-й неделе консолидирующей терапии отмечено ухудшение состояния в виде появления респираторных расстройств, усиления стоматита и проявлений энтеропатии. Усилена антибактериальная и противогрибковая терапия (меронем + ванкомицин + метронидазол + амфопип). По данным рентгенографии грудной клетки патологии не выявлено. Химиотерапия прервана.

На фоне терапии нарастала дыхательная недостаточность, ребенок был переведен в отделение реанимации, где рентгенологически была выявлена двусторонняя пневмония. Несмотря на проведение интенсивной терапии состояние прогрессивно ухудшалось, присоединилась полиорганная недостаточность и 16.04.2018 г. зафиксирована смерть пациента.

Клинический наблюдение 3. Девочка, 4 года, с синдромом Дауна, в феврале 2019 г. установлен диагноз В2-острый лимфобластный лейкоз. При установлении диагноза инфекционный статус отсутствовал.

С 28.02.19 г. начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 (группа А). В процессе индукции ремиссии (в том числе введения дексаметазона) эпизодов гипергликемии не отмечалось. На 36-й день была зафиксирована ремиссия. Весь период индукционной терапии состояние ребенка было стабильным. Данный этап терапии проведен в установленные сроки.

В дальнейшем была диагностирована инфекция мочевыделительной системы, быстро купированная на фоне антибактериальной терапии (сульцеф + амикацин), однако потребовалось отсрочить начало консолидации на 5 дней. Затем ребенок получал консолидирующую терапию с двухнедельными блоками реиндукции (гормонотерапия дексаметазон/винкристин).

В период консолидирующей терапии с самого начала была проведена коррекция дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата, которые на протяжении всего периода терапии ребенок получал в 12,5% дозировке. На фоне снижения дозы антиметаболитов все консолидации ребенок перенес без тяжелых инфекционных осложнений, длительных цитопенических состояний, прерывания химиотерапии.

В период проведения реиндукций (дексаметазон/винкристин) состояние пациентки оставалось стабильным. В настоящее время ребенок продолжает получать лечение по протоколу — терапия поддержки.

Обсуждение

Проведенный анализ клинических случаев подтверждает существование актуальной проблемы, касающейся подходов к лечению пациентов с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна. Изложенные сведения литературы доказывают безусловную значимость данной проблемы и демонстрируют необходимость тщательного выбора тактики ведения пациентов с рассматриваемой патологией.

Действительно, широко известная токсичность метотрексата и 6-меркаптопурина, которая влияет преимущественно на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, отмечается у всех больных острым лимфобластным лейкозом, особенно у детей с синдромом Дауна [8, 9]. Причем уровень токсичности зачастую имеет максимальную выраженность, приводя к тяжелым осложнениям [8, 10, 13]. Данное осложнение встретилось и в нашей практике в виде развития тяжелых эрозивно-язвенных, некротических стоматитов,

энтеритов. Снижение дозировки препарата на начальном этапе лечения нивелирует токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, прием 6-меркаптопурина и метотрексата в 75–100% дозе у детей с синдромом Дауна зачастую приводит к длительным панцитопеническим состояниям, которые обуславливают необходимость временной отмены химиотерапии, что может повлечь риск рецидива основного заболевания [14]. Данный эффект препаратов отчетливо прослеживается в наших клинических примерах.

Несмотря на склонность детей с синдромом Дауна к развитию гипергликемии вследствие приема глюкокортикостероидов [9], значительного повышения

уровня глюкозы в крови в представленных клинических случаях не наблюдалось благодаря тщательному мониторингу и своевременной коррекции терапии.

Заключение

Процесс лечения детей с синдромом Дауна, больных острыми лейкозами, требует совершенной профессиональной компетенции в рамках как специализированной, так и сопроводительной терапии. Безусловно, данная когорта пациентов находится в группе высокого риска развития гематологических, метаболических и инфекционных осложнений, что требует индивидуализации схем и дозирования химиопрепаратов, немедленного вмешательства и контроля.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, 2019; 250. [Malignancies in Russia (morbidity and mortality) in 2018. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova (eds). Moscow: P.A. Herzen Moscow research oncological Institute of the Ministry of health of the Russian Federation, 2019; 250. (in Russ.)]
2. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4(3): 159–177. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2017; 4(3): 159–177. (In Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Турабов И.А. Онкологическая заболеваемость детского населения на европейском севере России. Детская онкология 2003; 4: 29–36. [Turabov I.A. Oncological morbidity of children's population in the European North of Russia. Detskaya onkologiya (Children's Oncology) 2003; 4: 29–36. (in Russ.)]
4. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Кустышев И.Г., Денщикова Б.В. Онкологическая заболеваемость детей европейского Севера России (распространенность, структура). Экология человека 1999; 2: 61–64. [Turabov I.A., Kudryavtsev V.A., Kustyshev I.G., Denshchikova B.V. Oncological morbidity of children in the North of Russia (prevalence, structure). Ekologiya cheloveka 1999; 2: 61–64. (in Russ.)]
5. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Рыков М.Ю., Карпунов А.А., Уланова А.С. Онкологическая заболеваемость детей в Архангельской области и Ненецком автономном округе: экологическое исследование. Онкопедиатрия 2019; 6(2): 70–77. [Turabov I.A., Kudryavtsev V.A., Rykov M.Yu., Karpunov A.A., Ulanova A.S. Oncological morbidity of children in the Arkhangelsk region and the Nenets Autonomous district: an ecological study. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2019; 6(2): 70–77. (in Russ.)]
6. Boker K., Blumstein T., Sadetzki S., Luxenburg O., Litvak I., Akstein E., Modan B. Incidence of leukemia and other cancers in Down syndrome subjects in Israel. Int J Cancer 2001; 93: 741–744
7. Chisholm K.M. Acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2018; 22(8): 341–345. DOI: 10.1017/CBO9780511977633.014
8. Xavier A.C., Jeffrey W.T. Acute leukemia in children with Down syndrome. Haematol 2010; 95: 1043–1045. DOI: 10.3324/haematol.2010.024968
9. Jumana A.Y., Muhammad A.S., Sultan A., Zoheir A. Altered Metabolism in Down Syndrome. Health Problems in Down Syndrome 2015; 4: 1–25. DOI: 10.5772/60638
10. Izraeli S., Vora A., Zwaan C., Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. Blood 2014; 123(1): 35–40. DOI: 10.1182/blood-2013-07-453480
11. Pui C.-H. Childhood Leukemias. Cambridge: University Press, 1999; 18. DOI: 10.1017/CBO9780511471001.019
12. Lennard L., Cartwright C.S., Wade R., Vora A. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003. Br J Haematol 2015; 170(5): 550–558. DOI: 10.1111/bjh.13469
13. Schmiegelow K., Nielsen S.N., Frandsen T.L., Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36: 503–517. DOI: 10.1097/mpb.0000000000000206
14. Ravindranath Y., Ginopolis G. Down Syndrome and Leukemia: New Insights Into the Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 1–7. DOI: 10.1002/pbc.20242

Поступила: 16.06.20

Received on: 2020.06.16

Информированное согласие

От всех законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинических случаев.

Informed consent

Written voluntary informed consent was obtained from all legal representatives of patients to publish the description of clinical cases.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.