

С.А. Кулева, Б.А. Колыгин

## ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

**Эволюция методов лечения злокачественных опухолей у детей привела к изменению спектра посттерапевтических осложнений. В статье представлены сведения об ятрогенных осложнениях первичного лечения злокачественных опухолей у детей в зависимости от применявшегося метода.**

Отдаленные последствия противоопухолевого лечения—это ятрогенные осложнения, причиной которых служат «прямые действия врача» [1]. Термин «ятрогения», поначалу обозначавший заболевания, возникающие вследствие неосторожных высказываний врача, в конце прошлого века приобрел более широкое значение. Согласно МКБ-10, ятрогения—это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или даже смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача. Даже успешное лечение онкологического заболевания может повлечь за собой возникновение патологии со стороны органов и систем организма.

Возникающие после противоопухолевой терапии ятрогении можно условно разделить на хирургические, лучевые и медикаментозные. Из применяющихся классических методов лечения наиболее «опасным» является облучение, после которого отдаленные последствия отсутствуют лишь у 1% пациентов; после химиотерапии и хирургического лечения эти цифры равны 32% и 28% соответственно. Рассмотрим эти методы последовательно и применительно к теме обзора.

**Хирургический метод.** Кроме стремления иссечь опухоль радикально, оперативное вмешательство применялось и для получения диагностической информации. Три фактора существенно повлияли на изменение роли хирургического пособия при лечении опухолей у детей: развитие эффективной системной химиотерапии; успехи диагностических методов ядерной медицины

и усовершенствование технологий облучения; знания об отдаленных последствиях (ятрогениях) хирургического вмешательства.

При этом, уменьшение размеров злокачественной опухоли под влиянием предоперационной полихимиотерапии повышает радикализм вмешательства (без необходимости выполнять калечащие операции) и снижает риск метастазирования [41, 55]. Развитие лучевой терапии (в частности, брахитерапия) позволило применять менее агрессивные подходы для эрадикации микроскопически резидуальной болезни при минимальном лучевом поражении окружающих тканей. Новые возможности диагностики, включая КТ, МРТ и другие методы ядерной медицины, позволили неинвазивно оценивать стадию заболевания, избегая последствий лапаротомии со спленэктомией и диссекции ретроперитонеальных лимфатических узлов при лимфоме Ходжкина. Информация об отдельных видах хирургического вмешательства представлена ниже.

*Ампутация (экзартикуляция) и органосохраняющая хирургия при опухолях костей.* Удаление всех макроскопических и микроскопических очагов позволяет избежать местного рецидива при опухолях костей. Ампутации (экзартикуляции) и органосохраняющие операции предполагают экзизию опухоли в пределах здоровых тканей. Эти виды оперативного пособия в свете отдаленных последствий имеют как достоинства, так и недостатки [31]. Частота поздних осложнений коррелирует с типом хирургического вмешательства, локализацией первичной опухоли и возрастом пациента. В целом, осложнения чаще наблюдаются у пациентов, подвергнутых органосохраняющим операциям, преимуществом которых является более приемлемый косметический эффект. Поздние ятрогенные осложнения, присущие ампутации, включают проблемы, связанные с протезированием, хронические фантомные боли и усиленный рост костей. Некоторые осложнения после органосохраняющих операций (патологические переломы, расшатывание трансплантата или его перелом, плохая подвижность в суставе) могут привести к необходимости ампутации [31]. Логически после

органосохраняющей операции качество жизни больного должно быть лучше, исследованиями же ряда авторов это не подтверждено или отмечено минимальное улучшение качества жизни.

**Экзентерация и органосохраняющая хирургия.** Лечение рабдомиосарком мочевого пузыря развивалось от радикального хирургического вмешательства, включающего удаление тазовых органов, к многокомпонентной терапии (полихимиотерапия, лучевая терапия, операция), позволяющей осуществлять местный контроль и сохранить тазовые органы. Отдаленные последствия такой терапии умеренны, при этом сохранение мочевого пузыря и уретральных функций у мальчиков, страдающих рабдомиосаркомой предстательной железы или мочевого пузыря, не ухудшают локальный контроль. Подобно этому, комбинированная терапия позволяет избежать вагинэктомии и гистерэктомии у девочек с опухолями влагалища [4].

**Спленэктомия.** Лапаротомия со спленэктомией и биопсией забрюшинных лимфатических узлов в 1960–1980 гг. широко использовалась для стадирования первичных больных лимфомой Ходжкина.

Операция имела большую практическую значимость, поскольку у трети больных позволяла выявлять очаги заболевания ниже диафрагмы, что приводило к изменению первично выявленной стадии и соответственно лечебной тактики. Более точное стадирование отражалось и на отдаленных результатах, которые на 10–15% были выше тех, что наблюдались в группе пациентов, не подвергавшихся хирургическому стадированию. Однако достаточно быстро выявились и неблагоприятные моменты—у 2–4% спленэктомированных больных имел место молниеносно протекающий сепсис, а герпетические инфекции заканчивались фатально у 1–2% заболевших [13].

В принципе, оценка истинной частоты инфекционных заболеваний у спленэктомированных больных затруднена, поскольку в Европе и США достаточно широко проводилась вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций.

Тем не менее, существует 8-кратный риск бактериемии [13], как правило, энкапсулированными бактериями типа *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Риск инфицирования повышается за счет *Escherichia coli*, стафилококков, энтерококков, сальмонеллы, плазмодий. Хотя профилактика антибиотиками у детей считается обязательной, в отношении взрослых эти рекомендации противоречивы. Вакцинация против пневмококков и менингококков заметно уменьшает риск молниеносного сепсиса.

**Нефрэктомия.** Нефрэктомия остается основным компонентом комплексного лечения опухоли Вильмса. Отдаленное влияние нефрэктомии не существенно. Кажется, что нефрэктомия без применения лучевой терапии не ведет к нарушениям гиперфилтрации в остающейся почке. Почечная недостаточность вследствие односторонней нефрэктомии наблюдается редко [26]. Остается открытым вопрос, имеют ли повышенный риск развития артериальной гипертензии пациенты, оперированные по поводу опухоли Вильмса. Поскольку интервал между нефрэктомией и регулярным измерением артериального давления в большинстве исследований невелик, этот риск охарактеризован в литературе недостаточно.

**Лучевая терапия.** Применение лучевой терапии в онкологии начато в 1899 г. Целью облучения является уничтожение опухолевых клеток с минимальным поражением окружающих здоровых тканей, что достаточно четко зависит от технических условий облучения и методов определения границ опухоли. Растущие ткани детского организма более чувствительны к ионизирующему излучению, чем у взрослых, что и объясняет высокую частоту отсроченных ятрогенных последствий лучевой терапии.

Отсроченные эффекты лучевой терапии могут проявляться как достаточно рано после лечения (дисфункция познавательных возможностей, перикардит, пульмонит), так и спустя десятилетия (вторые опухоли). Частота и тяжесть побочных эффектов зависит от полей и типа облучения, фракционной и кумулятивной лучевых доз, возраста пациента на момент лечения. Следует отметить, что улучшение техники облучения, отмечающееся в последние десятилетия, сочетается с внедрением в практику так называемых риск-адаптированных программ лечения, создаваемых с учетом прогностических факторов и позволяющих уменьшить как лучевые, так и цитостатические нагрузки на растущий детский организм. В свою очередь, подобный подход позволяет надеяться на уменьшение числа ятрогенных эффектов обоих видов терапии (облучения и химиотерапии). Наиболее часто употребляющимися являются краниальное облучение, облучение органов грудной клетки, облучение органов брюшной полости и таза. Общими для этих вариантов лучевой терапии могут быть такие отдаленные последствия, как повышенный риск вторых опухолей в зонах облучения (меланома, карцинома кожи); очень характерны изменения костно-мышечной системы. В ранние годы использование облучения при лечении опухолей довольно часто приводило к асимметричному росту позвоночника и атрофии мягких тканей в лучевых полях. Даже при одновременном об-

лучении противоположной стороны (для профилактики изменений, сопутствующих одностороннему облучению) у живущих длительно могут наблюдаться изменения в костно-мышечной системе, приводящие к возникновению болей или проблемам функционального характера.

*Краниальное облучение.* Облучение головного мозга используется при лечении опухолей мозга, остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), саркомах головы и шеи, ретинобластоме. Когда стали известны поздние последствия облучения головного мозга, особенно когнитивные дисфункции, в лечебных протоколах при низком и стандартном рисках ОЛЛ отказались от облучения вообще, а при некоторых видах опухолей мозга дозы облучения были снижены; эффективность лечения при этом не ухудшилась.

Высокие дозы при общем или локальном облучении остаются неотъемлемой частью лечения большинства опухолей головного мозга. Общепринятым при медуллобластоме и герминогенных опухолях является краниоспинальное облучение в дозе 36 Гр с дополнительным подведением 15–20 Гр на заднюю черепную ямку. Высокие дозы локального облучения (опухоль+ее край) используются и при лечении глиальных новообразований и краниофарингиомах. Многие годы облучение применялось для профилактики поражения оболочек головного мозга при ОЛЛ, при этом в 60–80-х годах прошлого столетия использовалась суммарная очаговая доза в 24 Гр. Поздние эффекты обучения в виде когнитивных дисфункций привели к отказу от профилактического облучения оболочек головного мозга, и в настоящее время лишь у больных из группы высокого риска рецидива ОЛЛ применяется облучение в дозах 12–18 Гр. В области головы и шеи локализуется около 10% рабдомиосарком, при комплексном лечении которых после полихимиотерапии применяется облучение в высоких дозах—40–50 Гр. Подобные дозы получают и пациенты с саркомами мягких тканей. При распространении ретинобластомы в мягкие ткани орбиты или на зрительный нерв наряду с химиотерапией используется облучение в дозах 40 Гр.

Основными и наиболее значимыми нежелательными поздними эффектами после облучения головного мозга являются когнитивные и эндокринные дисфункции, а также ожирение. Под нейрокогнитивной функцией понимается способность думать и рассуждать, выносить решения и запоминать. Частым поздним эффектом облучения головного мозга в умеренных и высоких дозах является снижение интеллектуальных способностей [29]. Этот зависимый от дозы поздний эффект наиболее четко прослеживается у пациентов, подвергнутых краниоспинальному

облучению по поводу медуллобластомы в дозе 36 Гр [28]. Авторами выявлен дефицит FSIQ (full-scale intelligence quotient—«полномасштабный» коэффициент умственного развития), визуально-пространственных способностей, концентрации внимания, невербальной памяти, соматосенсорного функционирования. Нейропатологические изменения вследствие обучения головного мозга включают лейкоэнцефалопатию, минерализующую микроангиопатию, подострую некротизирующую лейкомиелопатию, интрацеребральную кальцификацию, как правило, с последующей церебральной атрофией и микроцефалией. Изменения FSIQ связывают с уменьшением объема белого вещества мозга [30, 38].

*Эндокринные дисфункции.* Нейроэндокринные дисфункции (такие как дефицит выработки гормона роста) являются зависимыми от дозы и полей облучения. Из 1607 больных с опухолями мозга, включенных в исследование CCSS (Childhood Cancer Survivor Study—исследование последствий противоопухолевой терапии, проведенной в детском возрасте), у 43% выживших были отмечены одно или несколько эндокринных нарушений [14]. Наиболее частым, по данным E.A.Livesey и соавт. [22], является дефицит продукции гормона роста, выявленный у 140 из 144 обследованных пациентов.

Известно, что облучение детей с острым лимфобластным лейкозом в дозе 24 Гр приводит к снижению среднего роста на 5–10 см по сравнению с возрастной нормой, а при дозе в 18 Гр это снижение менее выражено [40]. У девочек, леченных в возрасте моложе 5 лет, отставание в росте выражено значительно. Лечение соматотропным гормоном (СТГ) приводит к нормализации конечного роста пациентов, даже у получивших облучение позвоночника. Дефицит выработки СТГ у взрослых сочетается с дислипидемией, инсулинрезистентностью и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Дефицит продукции гонадотропина и тиреотропного гормона иногда отмечается у пациентов, получивших менее 40 Гр облучения области гипофиза.

*Ожирение.* Умеренные дозы облучения (24 Гр) приводят к ожирению, особенно у девочек, леченных в младшем возрасте. Анализ данных о 1765 взрослых, страдавших в детстве ОЛЛ, выявил, что у девочек после получения дозы  $\geq 20$  Гр ожирение наблюдалось в 2–3 раза чаще, чем в контроле [34], а у леченных этой же дозой в возрасте до 5 лет—в 4 раза чаще. По сравнению с контролем у мальчиков с ОЛЛ признаки ожирения отмечались в 2 раза чаще. Влияния более низких доз (10–19 Гр) или химиотерапии не отмечено. При опухолях мозга, когда используются большие дозы облучения,

у девочек, леченных в младшем возрасте, признаки ожирения отмечались часто.

Ожирение, которое выявляется у подростков и молодых взрослых, коррелирует с некоторыми характерными для взрослых заболеваниями, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, рак эндометрия, артриты и, возможно, рак молочной железы и кишечника [33].

*Другие поздние эффекты краниального облучения.* Менее характерными, но очень серьезными отдаленными последствиями облучения головного мозга являются судороги и цереброваскулярные проявления. Высокие дозы облучения, используемые при лечении опухолей мозга, увеличивают риск возникновения менингиом и глиальных новообразований [32]. Реже встречающимися, но значимыми поздними эффектами являются катаракта, дентальные проблемы и высокий риск периодонтальных заболеваний.

*Облучение грудной клетки.* Сегментарное облучение грудной клетки или облучение мантиевидным полем чаще использовалось при лимфоме Ходжкина, неходжкинской лимфоме и при метастазах в легкие (мягкотканые опухоли, опухоль Вильмса). Лучевая терапия в 60–80-х годах прошлого столетия была основным методом лечения лимфомы Ходжкина I–II, а иногда и IIIA стадий. Следует отметить, что до внедрения риск-адаптированных программ дети и подростки, как и взрослые, получали радикальные дозы, т.е. 40–45 Гр.

При мантиевидном облучении в лучевое поле включались первично пораженные лимфатические узлы шейно-, над-, подключичных областей (нередко для достижения симметричности атрофии мягких тканей, возникающей вследствие облучения, в поле включались и противоположная шейно-, над-, подключичная зона; СОД при этом составляла 30–36 Гр—как при так называемом «профилактическом» облучении смежных лимфатических зон). Средостенные лимфатические узлы и лимфатические узлы подмышечных областей облучались или в лечебных дозах (40–45 Гр), либо с профилактической целью (30–36 Гр). В лучевое поле попадали ткань молочной железы и сердце, которые подвергались облучению в достаточно высоких дозах. С внедрением риск-адаптированных программ дозы были снижены до 15–25 Гр. При облучении пациентов с метастазами злокачественных опухолей в легкие СОД зависела от первичного диагноза.

Наиболее характерным поздним эффектом облучения грудной клетки является рак молочной железы, частота которого к 30-летнему сроку наблюдения достигает 17%. Риск возникновения рака молочной железы начинает проявляться

через 8 лет после облучения и с увеличением сроков наблюдения не уменьшается [32].

*Болезни сердца, обусловленные облучением.* После облучения грудной клетки (в любом режиме—сегментарные поля, мантиевидное облучение, спинальное радиационное поле) в последующем отмечается 3 вида поздних эффектов—поражение коронарных артерий и сердечных клапанов, перикардит.

Ассоциированные с облучением заболевания коронарных артерий—наиболее частый исход лучевой терапии. Так, М.С.Hull и соавт. [16] при наблюдении за 415 пациентами (средний возраст при первичном лечении 25 лет) в 10% случаев выявили коронарную болезнь. V.King и соавт. [19] после мантиевидного облучения у 326 пациентов диагностировали заболевание коронарных артерий в 5,5% случаев. Современные методики облучения (защита сердца, эквивалентное облучение с переднего и заднего полей) позволяют надеяться на уменьшение числа поздних ятрогенных эффектов лучевой терапии.

Облучение грудной клетки может привести и к заболеванию сердечных клапанов, в особенности митрального [2]. М.Hull и соавт. в 6% случаев лимфомой Ходжкина наблюдали клапанную болезнь, которая сопровождалась признаками аортального стеноза [16]. Реже отдаленные поздние эффекты проявляются в виде перикардита или нарушений ритма.

*Постлучевые поражения легких.* В связи с улучшением техники облучения острые пульмониты стали диагностироваться реже [24], в то время как число случаев асимптоматического нарушения функции легких, рестриктивных и обструктивных проявлений увеличилось. G.W.Morgan и соавт. [27], обследовав 25 пациентов, первично облученных в возрасте до 35 лет мантиевидным полем, к 9-летнему сроку наблюдения у 60% из них выявили патологические изменения в легких. При исследовании функционального состояния легких у 89% обследованных диагностированы патологические изменения, при этом у 72% найдена сниженная DLCO (diffusion capacity of carbon monoxide—диффузионная способность монооксида углерода).

A.Mertens и соавт. [26] изучили методом опросников 12 300 долгожителей. По их сведениям, кумулятивная частота легочного фиброза к 20-летнему сроку после облучения составила 3,5%. Облучение грудной клетки приводит к хроническому кашлю, одышке при нагрузке и деформациям грудной клетки. Радиоиндуцированный рак легкого встречается сравнительно редко, несмотря на то, что ряд пациентов имеют привычку курить.

*Облучение и щитовидная железа.* Из заболеваний щитовидной железы, обусловленных об-

лучением, в первую очередь следует упомянуть гипотиреоз (гипертиреоз возникает достаточно редко). Узловые образования и рак щитовидной железы после облучения при сравнении с контролем выявляются в 27 и 18 раз чаще соответственно [27].

*Облучение брюшной полости и малого таза.* Пациенты, облученные в детстве по поводу первичного рака, подвержены риску возникновения поздних эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника чаще всего приводит к энтериту и фиброзу интраабдоминальных масс. Наиболее частым следствием фиброза является частичная или полная кишечная непроходимость, частота которой составляет 5% при дозах 40–50 Гр и превышает 40% при дозах  $\geq 60$  Гр. У детей, облученных по поводу опухоли Вильмса, поздние осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются крайне редко [26].

Персистирующая или поздняя гепатопатия в отсутствие предрасполагающих моментов (таких как вирусный гепатит) при использовании современных методик облучения, как правило, не возникает; этот факт подчеркивает, что острая реакция печени на облучение благополучно разрешается. Ткань печени хорошо переносит дозы в 30–35 Гр. Риск повреждения паренхимы печени существенно возрастает при дозах, превышающих 35 Гр, но небольшие объемы печени могут подвергаться облучению и в более высоких дозах [18]. Вероятность возникновения печеночной недостаточности заметно возрастает у пациентов младшего возраста, после частичной гепатэктомии и при одновременном проведении облучения с назначением радиометиков типа актиномицина-D и доксорубина [53]. Отсроченная и хроническая печеночная недостаточность встречается сравнительно редко. Облучение печени и применение различных цитостатиков, особенно используемых в режимах кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, могут быть причиной веноокклюзивной болезни [53]. Хотя в большинстве случаев ситуация разрешается благополучно, отдаленные последствия веноокклюзивной болезни изучены еще недостаточно.

Пациенты, получившие облучение селезенки в дозах  $\geq 30$  Гр, имеют повышенный риск функциональной асплениии [11] и должны наблюдаться как спленэктомированные; низкие дозы облучения ( $< 25$  Гр) не оказывают неблагоприятного влияния на функции ретикулоэндотелиальной системы селезенки [56].

*Влияние облучения на мочеполовой тракт.* Пострадиационное хроническое повреждение почек может проявляться в виде как тубулярной,

так и гломерулярной дисфункций и гипертензией, связанными со стенозом почечной артерии или гиперсекрецией ренина. У взрослых с исходно нормальной функцией почек, облученных в режиме обычного фракционирования, пороговой дозой для почек считается 15 Гр, у детей — 12–14 Гр [50]. Подключение к облучению радиометиков типа доксорубина и актиномицина-D может увеличить риск отдаленных последствий, равно как и комбинация их с другими нефротоксичными цитостатиками [35]. Уменьшение почечной массы вследствие нефрэктомии может усилить «страдание» оставшейся почки из-за хронической гиперфльтрации нефронов [39].

Фиброз, вызванный облучением таза, может неблагоприятно влиять на объем и функцию мочевого пузыря [57]. Частота и выраженность этих проявлений обычно выше после доз в 45 Гр и более. Клинические симптомы при таких осложнениях включают в себя недержание мочи, ночной энурез и учащение мочеиспускания. Цистит может быть следствием облучения и применения цитостатиков типа циклофосфамида и ифосфамида, а также при присоединении вирусной инфекции (особенно аденовирусной), после которой возможно развитие геморрагического воспаления. Частота геморрагического цистита составляет 5%, если доза радиации на мочевой пузырь равна 40 Гр и более. Обструкция дистальных отделов мочеточников ухудшает ситуацию. В дополнение, одновременное использование облучения и циклофосфамида может быть причиной возникновения опухолей мочевого пузыря [36].

Отдаленные последствия лучевой терапии на половые железы пациентов зависят от возраста на момент облучения, пола и суммарной очаговой дозы. Доза фракционирования влияет на продукцию спермы у мужчин. Азооспермия может быть обратима при дозах от 1 до 3 Гр; дозы свыше 3 Гр обычно приводят к необратимой азооспермии, что часто сопровождается повышением выработки фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и атрофией яичек. Препубертатные герминальные клетки яичка радиочувствительны. Лучевое поражение клеток Лейдига напрямую зависит от подводимой дозы и возраста пациента на момент облучения. У большинства мальчиков препубертатного возраста, леченных дозами  $\leq 12$  Гр фракционного облучения, отмечается нормальная продукция тестостерона, хотя концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме, наблюдающаяся в этой группе, заставляет подозревать субклиническое поражение. У детей, получивших облучение яичек в СОД 24 Гр при ОЛЛ, наблюдается задержка наступления половой зрелости, что требует заместительной терапии андрогенами. Функцио-

нальная недостаточность клеток Лейдига встречается у 50% подростков и молодых взрослых, леченных в дозах  $\geq 33$  Гр [17].

Облучение живота, таза и позвоночника сопровождается увеличенным риском недостаточности функции яичников, особенно если они попали в лучевое поле. Яичники молодых пациенток более резистентны к облучению, чем у взрослых женщин. Дозы облучения, превосходящие 20 Гр, приводят к временной функциональной недостаточности яичников у большинства девочек. Дисфункция яичников может возникнуть и при более низких дозах облучения, если облучение проводилось в комбинации с алкилирующими цитостатиками. У пациенток, леченных комбинацией абдоминального или тазового облучения и алкилирующих цитостатиков, отмечается снижение фертильности, проявляющейся преждевременной менопаузой. У молодых женщин, получивших спинальное облучение, повышается уровень ФСГ. Со временем ФСГ нормализуется у большинства девочек, леченных дозами 18–24 Гр, половое развитие и наступление месячных у них происходит без заместительной терапии. Транспозиция яичников (оофоропексия) помогает сохранить репродуктивную функцию женщин [6].

**Химиотерапия.** Внедрение цитостатиков в лечебные режимы для терапии злокачественных опухолей, ранее ограничивающейся хирургическим пособием и проведением ЛТ, существенно улучшило отдаленные результаты. Комбинированный подход с использованием системной полихимиотерапии в дополнение к операции и облучению усилил также и местный контроль за опухолью. Особенности токсических проявлений различаются в зависимости от класса цитостатиков.

**Алкилирующие агенты.** Классическими алкилирующими цитостатиками являются мехлоретамин, циклофосфамид и ифосфамид, мелфалан, ломустин, кармустин и бусульфана. Все эти препараты высококанцерогенны, обладают мутагенным и тератогенным эффектами.

**Влияние на функцию половых органов.** Потенциально поздняя токсичность на функцию половых органов характерна для всех алкилирующих препаратов. Следует отметить, что яичники девочек препубертатного возраста и подростков более резистентны к воздействию алкилирующих препаратов, чем яичники взрослых женщин. У большинства пациенток детского возраста, подвергавшихся стандартной полихимиотерапии, функции яичников сохраняются или восстанавливаются по завершении лечения [6, 49]. Однако, по данным J. Вугте и соавт., высокие кумулятивные дозы алкилирующих препаратов особенно в комбинации с абдоминальным или

тазовым облучением повышают риск ранней менопаузы [10]. Применение этих препаратов в высоких дозах в режиме кондиционирования также сочетается с высоким риском нарушения функции яичников [9, 54], та же ситуация наблюдается у девочек при лечении большими дозами бусульфана (600 мг/м<sup>2</sup>).

У мальчиков индуцированные алкилирующими агентами нарушения функции клеток Лейдига, как правило, не требуют заместительной терапии андрогенами [9], хотя преходящая и субклиническая дисфункция наблюдаются часто, что подтверждается повышением выработки ЛГ. Напротив, недостаточность герминальных клеток и бесплодие очень характерны после использования алкилирующих цитостатиков [49]. Применение 6 циклов МОРР в большинстве случаев вызывает постоянную азооспермию; восстановление сперматогенеза наблюдается достоверно чаще, если лечение ограничивается тремя циклами полихимиотерапии [12]. Некоторые исследователи связывают изменения сперматогенеза с кумулятивными дозами циклофосфамида; при этом отмечается, что восстановление сперматогенеза наблюдается у 83% мужчин, при лечении которых доза циклофосфамида была менее 9,5 г/м<sup>2</sup>. Ограничение дозы препарата  $\leq 7,5$  г/м<sup>2</sup> ассоциируется с сохранением фертильности у 70% пациентов. Вариации пороговых доз циклофосфамида зависят от применения других гонадотоксических агентов. Так, облучение органов таза может приводить к нарушению функции герминальных клеток и при использовании более низких кумулятивных доз циклофосфамида [12]. Дозная зависимость в отношении ифосфамида изучена недостаточно, однако, суммарные дозы препарата в пределах 42–60 г/м<sup>2</sup> связаны с высоким риском развития азооспермии [23].

**Вторичный острый миелобластный лейкоз.** Лечение алкилирующими цитостатиками имеет дозозависимый риск развития вторичного острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), который характеризуется латентным периодом, продолжающимся 5–7 лет, продромальной миелодиспластической фазой и нарушениями хромосом 5-й и 7-й пар [8]. Частота вторичного ОМЛ выходит на плато менее 2% к 10-летнему сроку наблюдения. Риск развития вторичного ОМЛ увеличивается с возрастом пациентов на момент лечения [7], после спленэктомии [39], при генерализованных стадиях заболевания [7], лечении с применением высоких доз алкилирующих препаратов [25] и рецидивах заболевания. Эмбихин (nitrogen mustard) еще более лейкомогенен, чем циклофосфамид, если сравнить частоту вторичного миелолейкоза, которая к 15-летнему сроку наблюдения составляет 4–8% после применения

МОРР и менее 1% при замене эмбихина циклофосфамидом [46].

*Заболевания легких, обусловленные применением алкилирующих цитостатиков.* Легочная токсичность обычно связана с применением производных нитрозомочевины и бусульфана и реже — высокодозного циклофосфамида и ифосфамида. Легочный фиброз вследствие использования кармустина варьирует в клинических проявлениях, времени их появления и исходе [47]. Симптоматика может быть острой или незаметной, появляющейся через несколько лет после лечения; в некоторых случаях отмечаются отсроченные фатальные нарушения легочной функции. Приблизительно у 30% пациентов, леченных кармустином в дозах 80–240 мг/м<sup>2</sup> каждые 6–8 нед в течение ≥2 лет (кумулятивная доза 700–1800 мг/м<sup>2</sup>), развивается фиброз легких. Заметное повышение частоты фиброзов отмечается при дозах кармустина, превышающих 1500 мг/м<sup>2</sup> [5].

Легочный фиброз наблюдается у 16–40% реципиентов после трансплантации костного мозга, когда в режимах кондиционирования использовался кармустин в дозах 500–600 мг/м<sup>2</sup>; частота фиброза резко уменьшается, если дозы кармустина составляют 300–450 мг/м<sup>2</sup> [47]. Пациенты женского пола более чувствительны к развитию этого осложнения.

Легочные повреждения после использования бусульфана характеризуются диффузным интерстициальным фиброзом и бронхолегочной дисплазией, при этом данные осложнения встречаются реже при дозах менее 500 мг/м<sup>2</sup>. Применение мелфалана в стандартном режиме и использование высоких доз циклофосфамида и ифосфамида редко сопровождается легочной токсичностью [44].

*Влияние алкилирующих цитостатиков на мочеполовую систему.* Осложнения со стороны мочеполовой системы наиболее часто наблюдаются после лечения циклофосфамидом или ифосфамидом. Оба цитостатика ассоциируются с дозозависимым риском геморрагического цистита, который в своих проявлениях может быть умеренным (дизурия, учащенное мочеиспускание) и тяжелым (макрогематурия). Частота этого осложнения для циклофосфамида колеблется от 5 до 10%, для ифосфамида — от 20 до 40% [45, 52]. Адекватная гидратация, форсированный диурез и применение уропротектора «месна» существенно уменьшают риск возникновения этого грозного осложнения.

Вызванное ифосфамидом «страдание» почек может проявляться проксимальными тубулярными повреждениями, протеинурией, снижением гломерулярной фильтрации. Тубулярная дисфункция сочетается с Фанкони-подобным

синдромом, что предрасполагает к гипофосфатемическому рахиту или фосфат-диабету, клинические проявления которого включают фосфатурию, гипофосфатемию, глюкозурию, аминоацидурию, повышение активности щелочной фосфатазы, гипокалиемию, тубулярный ацидоз, дефекты концентрирующей способности и снижение гломерулярной фильтрации. Риск ифосфамидной токсичности коррелирует с возрастом на момент лечения, кумулятивной дозой препарата, одновременным или предшествующим лечением другими нефротоксичными агентами, преморбидным заболеванием почек и уменьшением массы почечной ткани после нефрэктомии. Высокий риск отмечается у пациентов в возрасте ≤5 лет и леченных кумулятивными дозами ≥6 г/м<sup>2</sup> [15, 37].

Острая обратимая субклинически протекающая нефротоксичность бывает у большинства пациентов [15], в то время как хроническая нефротоксичность диагностируется у 1,4–30% взрослых, излеченных от рака [42, 43, 48]. Длительное наблюдение за пациентами, которым проводилось лечение ифосфамидом, выявляет персистирующий дефицит почечных функций в различных вариациях даже через 10 лет после лечения. Общие последствия повреждения почечной паренхимы, включая гипертензию, нарушение роста, деминерализацию костей и сниженную экскрецию лекарств, наблюдаются после использования ифосфамида и других нефротоксических агентов.

*Антрациклины.* Острая кардиотоксичность антрациклинов встречается редко (менее 1% пациентов). Более характерна отсроченная кардиотоксичность, проявляющаяся истончением стенки левого желудочка и повышением значений постнагрузки<sup>1</sup>. Со временем это приводит к потере эластичности стенки левого желудочка, что может закончиться застойной сердечной недостаточностью. Очень важно знать, что вторичная дисфункция левого желудочка, обусловленная применением антрациклинов, не выявляется до 15–20-летнего срока наблюдения после лечения [20].

Частота субклинической кардиотоксичности зависит от дозы антрациклинов, составляя 15,5–27,8% при суммарных дозах выше 300 мг/м<sup>2</sup> и 0–15,2% при дозах менее 300 мг/м<sup>2</sup> [20]. Факторами риска для развития поздней кардиомиопатии являются высокие дозы препарата, ранний возраст во время лечения и предшествующее облучение органов грудной клетки [21]. Частота поздней кардиомиопатии повышается при увеличении сроков наблюдения.

<sup>1</sup> Давление в сосудах, преодолевая которое левый желудочек изгоняет кровь; важным показателем, по которому можно оценивать уровень постнагрузки, является систолическое артериальное давление.

Хотя у большинства наблюдающихся долгожителей отмечаются эхокардиографические признаки левожелудочковой недостаточности, как правило, клинической симптоматики не выявляется, а длительное наблюдение позволяет обнаружить прогрессирующие изменения, приводящие к застойной сердечной недостаточности. Было показано, что при наблюдении в течение 5–10 лет от 5 до 10% пациентов, леченных антрациклинами, имеют признаки застойной сердечной недостаточности, частота которой зависит от кумулятивной дозы препарата и сроков наблюдения. Так, у детей, получивших терапию по поводу рецидива злокачественной опухоли (кумулятивная доза антрациклинов увеличивается), к 20-летнему сроку наблюдения частота застойной сердечной недостаточности составила 17,4%. Относительный риск частоты застойной сердечной недостаточности увеличивается на 3,3% с каждым дополнительным введением 100 мг/м<sup>2</sup> препарата [21, 27].

K.Sorensen и соавт. [51] проводили эхокардиографию с интервалом в 4 года у 101 пациента, леченного ранее по поводу ОЛЛ и у 83 — с опухолью Вильмса; авторы выяснили, что ухудшение сердечной функции при увеличении длительности наблюдения выявляется после суммарной дозы антрациклинов  $\geq 250$  мг/м<sup>2</sup>, а при дозах  $< 250$  мг/м<sup>2</sup> подобное явление не наблюдается.

**Антиметаболиты.** Метотрексат, 6-меркаптопурин и цитабин-арабинозид — основные препараты для лечения ОЛЛ, остеогенной саркомы, хронического миелолейкоза и гистиоцитоза. Значительное число выживших после лечения рака в детстве находятся в зоне риска по остеопорозу, обусловленному использованием метотрексата, кортикостероидов и краниального облучения. При оценке через 12–25 лет после лечения первичного рака постоянно выявляется снижение минеральной плотности костей, объема костной массы и/или соответствующей костной плотности [3].

В проспективном исследовании S.A.Alkinson и соавт. [3] показали, что после 6 мес терапии по поводу ОЛЛ у 64% детей отмечается уменьшение (в сравнении с базовыми значениями) объема костной массы, а к окончанию 2-летнего лечения 83% пациентов страдали нарушениями остеогенеза.

Таким образом, методы, применяемые при лечении рака у детей, предрасполагают к дефициту минерализации костей и остеопении/остеопорозу, как воздействуя напрямую на кость, так и опосредованно в связи с дисфункцией половых желез или гипоталамо-гипофизарной системы.

**Кортикостероиды.** Кортикостероиды могут быть причиной острых эффектов, вовлекающих

различные системы и органы. Наиболее характерными осложнениями для них являются повышение массы тела, иммуносупрессия, миопатия, повышенный метаболизм глюкозы, нарушения остеогенеза, аваскулярный некроз, артериальная гипертензия [34]. Остеонекроз (аваскулярный некроз) — хорошо известное осложнение стероидной терапии. Фактором риска для этого осложнения является возраст больных старше 10 лет, глюкокортикоидная терапия дексаметазоном, множественные курсы его использования. Кумулятивная частота этого осложнения к 5-летнему сроку наблюдения составляет 7%; 31% из этих пациентов нуждаются в хирургическом вмешательстве, а у 62% наблюдаются переломы костей.

**Тяжелые металлы.** Цисплатин и карбоплатин в качестве отсроченных побочных эффектов вызывают нефротоксичность, ототоксичность и нейротоксичность. Дозозависимая нефротоксичность наблюдается после использования препаратов платины и проявляется как азотемия или тубулярное повреждение с дисэлектролитемией (особенно значима гипомагниемия, требующая коррекции). Патологические изменения возникают преимущественно в проксимальных и дистальных канальцах и собирательных трубочках почек. Ренотубулярная дисфункция обычно возникает остро и часто сохраняется по завершении лечебной программы. Наиболее серьезными осложнениями, обусловленными препаратами платины, являются тубулопатии с гипокальциурией, гипомагниемией и гипокалиемическим метаболическим алкалозом. Повреждение почек более существенно, если цисплатин сочетается с другими нефротоксичными агентами (особенно ифосфамидом) или с облучением почек [57]. Кумулятивные дозы цисплатина 300–600 мг/м<sup>2</sup> обычно являются причиной сенсорной периферической нейропатии, проявляющейся как парестезия, дизестезия, тремор конечностей. Острая нейротоксичность обычно обратима, но около 20–60% пациентов жалуются на парестезии и после окончания терапии.

**Производные эпиподофиллотоксинов.** Поздние эффекты этопозиды и тенипозиды проявляются в виде вторичного острого миелолейкоза, характеризующегося коротким периодом развития, отсутствием миелодиспластической фазы, монобластной и миеломонобластной морфологией и транслокациями, вовлекающими MLL ген хромосомы 11q23. Интенсивное изучение вторичного ОМЛ не выявило взаимосвязи между лейкомогенной активностью и кумулятивными дозами препаратов, если они использовались в схемах полихимиотерапии, включающих алкилирующие препараты, доксорубицин и актиномицин-D [7, 8].

Резюмируя, следует отметить, что знание причин возникновения побочных эффектов противоопухолевого лечения может дать возможность обосновать рекомендации для оптимизации программ лечения первичных злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И.А. Об иатрогенных заболеваниях // Тр. I-й Всесоюз. конф. по проблеме медицинской деонтологии.—М., 1970.— С. 55–64.
2. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Coustine L.S., Lipshultz S.E. Radiation-associated cardiovascular disease // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*—2003.—Vol. 45.—P. 55–75.
3. Alkinson S.A., Halton J.M., Bradley C. et al. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease drug and nutrition // *Int. J. Cancer Suppl.*—1998.—Vol. 11.—P. 35–39.
4. Andrassy R.J., Weiner E.S., Raney R.B. et al. Progress in the surgical management of vaginal rhabdomyosarcoma: a 25-year review from the International Rhabdomyosarcoma Study Group // *J. Pediatr. Surg.*—1999.—Vol. 34.—P. 731–734.
5. Aronin P.A., Mahaley M.S., Rudnick S.A. et al. Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors // *New Engl. J. Med.*—1980.—Vol. 303.—P. 183–188.
6. Bath L.E., Wallace W.H., Critchley H.O. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation // *BJOG.*—2002.—Vol. 109.—P. 107–114.
7. Bhatia S., Ramsay N.K.C., Steinbuch M. et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation // *Blood.*—1996.—Vol. 87.—P. 3633–3639.
8. Bhatia S., Yutaka Y., Robinson L. et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group // *J. Clin. Oncol.*—2003.—Vol. 21.—P. 4386–4394.
9. Bramswig J.H., Heimes U., Heiermann E. et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Result of 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence // *Cancer (Philad.)*—1990.—Vol. 65.—P. 1298–1302.
10. Byrne J., Fears T.R., Gail M.H. et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*—1992.— V. 166.—P. 788–793.
11. Coleman C.N., McDougall I.R., Dailey M.O. et al. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease // *Intern. Med.*—1982.—Vol. 96.—P. 44–47.
12. Da Cunha M.F., Meistrich M.L., Fuller L.M. et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*—1984.—Vol. 2.—P. 571–577.
13. Ejstrup P., Kristensen B., Hansen J.B. et al. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study // *Scand. J. Infect. Dis.*—2000.—Vol. 32.—P. 521–525.
14. Gurney J.G., Kadan-Lottick N.S., Parker R.J. et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer (Philad.)*—2003.—Vol. 97.—P. 663–673.
15. Ho P.T., Zimmerman K., Wexler L.H. et al. A prospective evaluation of ifosphamide-related nephrotoxicity in children and young adults // *Ibid.*—1995.—Vol. 76.—P. 2557–2564.
16. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J. et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiation therapy // *J.A.M.A.*—2003.—Vol. 290.—P. 2831–2837.
17. Izzard M.A. Leydig cell function and radiation: a review of the literature // *Radiother. Oncol.*—1995.—Vol. 34.—P. 1–8.
18. Jirtle R.L., Anscher M.S., Alati T. Radiation sensitivity of the liver // *Adv. Radiat. Biol.*—1990.—Vol. 14.—P. 269–311.
19. King V., Constine L.S., Clark D. et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—1996.—Vol. 36.—P. 881–889.
20. Kremer L.C., Dalen E.C., Offringa M. et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study // *J. Clin. Oncol.*—2001.—Vol. 19.—P. 191–196.
21. Kremer L.C., van der Pal H.J., Offringa M. et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systemic review // *Ann. Oncol.*—2002.—Vol. 13.—P. 819–829.
22. Livesey E.A., Hindmarsh P.C., Brook C.G. et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumors // *Brit. J. Cancer.*—1990.—Vol. 61.—P. 622–625.
23. Longhi A., Macchiagodena M., Vitali G. et al. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*—2003.—Vol. 25.—P. 292–296.
24. Mah K., van Dyk J., Keane T., Poon P. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—1987.—Vol. 13.—P. 736–743.
25. Meadows A.T., Obringer A.C., Marrero O. et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as a risk factors // *Med. Pediatr. Oncol.*—1989.—Vol. 17.—P. 477–484.
26. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.*—2001.—Vol. 19.—P. 3163–3172.
27. Mogan G.W., Freeman A.P., McLean R.G. et al. Late cardiac, thyroid, and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—1985.—Vol. 11.—P. 1925–1931.
28. Mulhern R.K., Hancock J., Fairclough D., Kun L. Neuropsychological status of children treated for brain tumor: a critical review and integrative analysis // *Med. Pediatr. Oncol.*—1992.—Vol. 20.—P. 181–191.
29. Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // *Curr. Probl. Cancer.*—2003.—Vol. 27.—P. 177–197.
30. Mulhern R.K., Reddick W.E., Palmer S.L. et al. Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss // *Ann. Neurol.*—1999.—Vol. 46.—P. 834–841.
31. Nagarajan R., Neglia J.P., Clohisey D.R. et al. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? // *J. Clin. Oncol.*—2002.—Vol. 20.—P. 4493–4501.

32. Neglia J.P., Friedman D.L., Yutaka Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study // *J. Natl. Cancer Inst.*—2001.—Vol. 93.—P. 618–629.
33. Oeffinger K.C. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer // *Curr. Probl. Cancer.*—2003.—Vol. 27.—P. 143–167.
34. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.*—2003.—Vol. 21.—P. 1359–1365.
35. Paulino A.C., Wen B.C., Brown C.K. et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—2000.—Vol. 46.—P. 1239–1246.
36. Pedersen-Bjergaard J., Ersboll J., Hansen V.L. et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318.—P. 1028–1032.
37. Raney B., Ensign L.G., Foreman J. et al. Renal toxicity of ifosfamide in pilot regimens of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study for patients with gross residual tumor // *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*—1994.—Vol. 16.—P. 286–295.
38. Reddick W.E., White H.A., Glass J.O. et al. Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors // *Cancer (Philad.)*—2003.—Vol. 97.—P. 2512–2519.
39. Ritchey M.L., Green D.M., Thomas P.R. et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group // *Med. Pediatr. Oncol.*—1996.—Vol. 26.—P. 75–80.
40. Robinson L.L., Nesbit M.J., Sather H.N. et al. Height of children successfully treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Late Effects Study Committee of Children Cancer Study Group // *Med. Pediatr. Oncol.*—1985.—Vol. 13.—P. 14–21.
41. Rosen G. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: a model for the treatment of other highly malignant neoplasms // *Recent Results Cancer Rec.*—1986.—Vol. 103.—P. 148–157.
42. Rossi R., Danzebrink S., Hillebrand D. et al. Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatin // *J. Med. Pediatr. Oncol.*—1994.—Vol. 22.—P. 27–32.
43. Rossi R., Pleyer J., Schafers P. et al. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: retrospective follow-up in 75 patients // *J. Med. Pediatr. Oncol.*—1999.—Vol. 32.—P. 177–182.
44. Rubio C., Hill M.E., Milan S. et al. Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy for relapsed Hodgkin's disease // *Brit. J. Cancer.*—1997.—Vol. 75.—P. 1044–1048.
45. Sarosy G. Ifosfamide-pharmacologic overview // *Semin. Oncol.*—1989.—Vol. 16.—P. 2–8.
46. Schellong G., Riepenhausen M., Creutzig U. et al. Low risk leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group // *J. Clin. Oncol.*—1997.—Vol. 15.—P. 2247–2253.
47. Schmitz N., Giehl V. Carmustine and lungs // *Lancet.*—1997.—Vol. 349.—P. 1712–1713.
48. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children // *Med. Pediatr. Oncol.*—2003.—Vol. 41.—P. 190–197.
49. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production // *Med. Pediatr. Oncol.*—1999.—Vol. 33.—P. 2–8.
50. Smith G.R., Thomas P.R., Ritchey M. et al. Long-term renal function on patients with irradiated bilateral Wilms tumor. National Wilms' Tumor Study Group // *Amer. J. Clin. Oncol.*—1998.—Vol. 21.—P. 58–63.
51. Sorensen K., Levitt G., Bull C. et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study // *Cancer (Philad.)*—2003.—Vol. 97.—P. 1991–1998.
52. Stillwell T.J., Berson R.C. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients // *Ibid.*—1988.—Vol. 61.—P. 451–457.
53. Tefft M. Radiation related toxicities in National Wilms' Tumor Study Number 1 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—1977.—Vol. 2.—P. 455–463.
54. Thiboud E., Rodriguez-Macias K., Trivin C. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood // *Bone Marrow Transplant.*—1998.—Vol. 21.—P. 287–290.
55. Trimble E.L., Underleider R.S., Abrams J.A. et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment // *Cancer (Philad.)*—1993.—Vol. 72.—P. 3515–3524.
56. Weiner M.A., Landmann R.G., De Paredes L., Leventhal B.G. Vesiculated erythrocytes as a determination of splenic reticuloendothelial function in pediatric patients with Hodgkin's disease // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*—1995.—Vol. 17.—P. 338–341.
57. Yeung C.K., Ward H.C., Ransley P.G. et al. Bladder and kidney function after cure of pelvic rhabdomyosarcoma in childhood // *Ar. J. Cancer.*—1994.—Vol. 70.—P. 1000–1003.

Поступила в редакцию 5.10.2011 г.