

УДК 616.155.392-036.11+616.155.392.2-036]-053-085

В. Г. Бебешко, К. М. Бруслова✉, Н. М. Цветкова, Л. О. Ляшенко, Т. І. Пушкарьова,
Л. О. Гончар, І. В. Трихліб, С. М. Яцемирський, Ю. М. Самсон, В. Г. Боярський,
К. В. Грищенко, В. М. Полянська, І. В. Дмитренко

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ ЛІМФОБЛАСТНИХ ЛЕЙКЕМІЙ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО ПОХОДЖЕННЯ У ДІТЕЙ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРИЧИН ПЕРЕРВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Мета: оцінити стан кістковомозкового кровотворення залежно від причин і тривалості перерв при проведенні стандартної хіміотерапії за протоколом BFM-ALL для прогнозу перебігу гострих лімфобластних лейкемій (ГЛЛ) у дітей, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Обстежено 34 хворих на ГЛЛ на 5 етапах програмної хіміотерапії. Вивчали клінічну симптоматику, показники гемограм і мієлограм. Враховували дози опромінення на кістковий мозок, ініціальне число лейкоцитів, варіанти та прогноз перебігу ГЛЛ. Оцінювали кількість днів зупинок при проведенні хіміотерапії, вид і частоту ускладнень (септичні процеси, фебрильну нейтропенію, токсичний гепатит, ступінь гранулоцитопенії) та прогноз перебігу захворювання (жива житина чи померла).

Результати. В I гострий період у хворих в кістковому мозку мали місце зміни процесів диференціювання і високий відсоток лімфобластів ($86,2 \pm 3,3$) %. На 33-й день хіміотерапії у всіх хворих було констатовано гематологічну ремісію. У половини хворих кровотворення відновлювалось за гранулоцитарно-моноцитарним типом. Третина хворих, у яких спостерігався еритроїдний тип гемопоезу, в подальшому померли. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між кількістю мієлокаріоцитів і прогнозом перебігу захворювання ($r_s = -0,49$). При проведенні хіміотерапії у дітей були перерви в лікуванні з різних причин. Число хворих з гранулоцитопенією було більшим на 1-й і 2-й фазі протоколу I та протоколі M, і це співпадало з більшою частотою ускладнень. Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між прогнозом перебігу ГЛЛ і сумою днів перерв між протоколом M та 1-ю фазою протоколу II ($r_s = -0,56$), а також тривалістю 2-ї фази протоколу II ($r_s = -0,62$). Доза на кістковий мозок у дітей дорівнювала ($5,37 \pm 1,23$) мЗв. Не визначено зв'язку між дозами опромінення хворих, варіантами ГЛЛ і перебігом захворювання.

Висновки. Прогноз перебігу ГЛЛ у дітей залежить від типу відновлення кровотворення та причин перерв при проведенні стандартної хіміотерапії. В основі визначених змін лежать механізми взаємодії між функціонуванням гемопоезу, мікрооточенням та їх регуляцією, що є підґрунтям для подальшого вивчення.

Ключові слова: діти, гострі лімфобластні лейкемії, кровотворення, програмна хіміотерапія, причини перерв, прогноз перебігу, аварія на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 335–349. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-335-349

✉ Бруслова Катерина Михайлівна, e-mail: katerina142@ukr.net

V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova✉, N. M. Tsvetkova, L. O. Lyashenko, T. I. Pushkariova, L. O. Gonchar, I. V. Tryhlib, S. M. Yatsimirskiy, Yu. M. Samson, V. G. Boyarskiy, K. V. Grischenko, V. M. Polyanska, I. V. Dmytrenko

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka str., Kyiv, 04050, Ukraine

PROGNOSIS OF THE COURSE OF CHORNOBYL-ORIGINATED ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN IN UKRAINE DEPENDING ON THE REASON OF STANDARD CHEMOTHERAPY INTERRUPTION

Objective. Estimation of the bone marrow haemopoietic status depending on the reasons and duration of breaks in a standard chemotherapy (BFM-ALL protocol) to predict the course of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children exposed to low doses of ionizing radiation after the Chernobyl accident.

Materials and methods. The ALL patients (n = 34) were examined within 5 stages of a program chemotherapy. The clinical symptoms, hemogram and myelogram data were analyzed. The radiation dose on bone marrow, initial leukocyte count, variants and prognosis of ALL course were accounted. Days of the stopped chemotherapy, type and frequency of complications (septic processes, febrile neutropenia, toxic hepatitis, granulocytopenia degree), and the prognosis of disease course (child living status, i.e. alive or died) were estimated.

Results. There were abnormal differentiation processes and high percentage of lymphoblasts (86.2 ± 3.3 %) in bone marrow in the 1st acute period. Hematological remission was established in all patients on the 33rd day of chemotherapy. In a half of cases the haematopoietic recovery occurred by a granulocyte-monocyte type. One third of patients presenting an erythroid type of haemopoiesis died later. The inverse correlation was found between the number of myelocaryocytes and disease prognosis ($r_s = -0.49$). Breaks in chemotherapy for various reasons were recorded. The number of patients with granulocytopenia was greater at the phase 1 and 2 of protocol I and protocol M application, coinciding with a higher incidence of complications. An inverse correlations between the prediction of ALL course and sum of days of breaks between the protocol M and phase 1 of protocol II ($r_s = -0.56$), as well as the duration of the phase 2 of protocol II ($r_s = -0.62$) were found. The radiation dose on bone marrow was (5.37 ± 1.23) mSv. No relationship was found between the radiation doses, ALL variants and disease course.

Conclusions. Prognosis of ALL course in children depends on the type of haemopoietic recovery and reasons of breaks in a standard chemotherapy. Interaction between the haemopoiesis functioning and microenvironment and that of their regulation are the key mechanisms of above-mentioned abnormalities, which is the basis for further research.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, haematopoiesis, programmed chemotherapy, causes of breaks, forecast of disease course, ChNPP accident.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019;24:335-349. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-335-349

ВСТУП

Функція кровотворення реалізується через стовбурові клітини, кістковомозкове мікрооточення, ростові фактори та міжклітинну взаємодію [1]. Деякими авторами доведені особливості функціонування гемопоєзу в умовах пухлинного процесу [2, 3]. Однак, робіт, присвячених стану гемопоєзу при проведенні хіміотерапії (ХТ) у хворих на онкогематологічну патологію, мало. Відомо, що діти з гострими лімфобластними лейкеміями (ГЛЛ) згідно з критеріями стратифікації належать до певних груп ризику і отримують відповідне

INTRODUCTION

Function of haematopoiesis is realized through the stem cells, bone marrow microenvironment, growth factors, and intercellular interaction [1]. Some authors have proved the features of haemopoietic function within a tumor process [2, 3]. However, there are not enough works on the state of haemopoiesis during the conducted chemotherapy (CT) in oncohematological patients. Children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are attributed to the certain risk groups

✉ Kateryna M. Bruslova, e-mail: katerina142@ukr.net

лікування за стандартними протоколами [4–6]. Проведення ХТ призводить до розвитку у пацієнтів токсичних ефектів та інфекційних ускладнень [7–11]. О. І. Дорош (2012) встановила залежність між тривалістю деяких етапів протоколу лікування і частотою рецидивів ГЛЛ [12]. Однак, незважаючи на уніфіковані підходи до діагностики ГЛЛ та належності хворого до тієї чи іншої групи ризику, відповідь на ХТ у них розрізняється за типами відновлення ланок кровотворення [13], тривалістю перерв при проведенні лікування і перебігом захворювання. У деяких роботах показано, що несприятливий перебіг хвороби значно частіше має місце у пацієнтів з числом лейкоцитів вищим за 0,43 Г/л порівняно групою хворих, де їх кількість була меншою за 0,2 Г/л [14]. Ця проблема не досліджена у пацієнтів, які зазнали дії малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Дотепер переконливої інформації щодо причин розвитку, характеру та тривалості відновлення кісткомозкового кровотворення після мієлосупресії у дітей з ГЛЛ при проведенні ХТ надзвичайно мало.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити стан кісткомозкового кровотворення залежно від причин і тривалості перерв при проведенні стандартної хіміотерапії за протоколом BFM-ALL для прогнозу перебігу гострих лімфобластних лейкемій у дітей, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вивчення процесів проліферації та диференціювання клітин-попередників кісткового мозку при проведенні ХТ за стандартним протоколом BFM-ALL (затвердженим МОЗ України) було відібрано 34 хворих на ГЛЛ, з наступними варіантами захворювання: про-В-ГЛЛ (n = 6), «загальний» тип (n = 24), пре-В (n = 4), які лікувались у відділенні радіаційної гематології дитячого віку клініки ННЦРМ і проживали на контамінованих радіонуклідами територіях Київської, Житомирської та Чернігівської областей України. Для 23 дітей, хворих на ГЛЛ, були розраховані дози опромінення на кістковий мозок (середня доза дорівнювала $(5,37 \pm 1,23)$ мЗв) [15]. При цьому враховували вік дитини на час встановлення діагнозу (до 6 років і старших), ініціальне число лейкоцитів та оцінювали прогноз перебігу ГЛЛ (жива дитина чи померла). До вибірки увійшли хворі, у яких виживаність складала від 65 міс. до 242 міс. (середня – $(146,7 \pm 4,5)$ міс.).

according to stratification criteria and receive appropriate treatment according to the standard protocols [4–6]. The CT conduction leads to onset of toxic effects and infectious complications [7–11]. O. I. Dorosh (2012) has established a relationship between the duration of some stages of treatment protocol and frequency of ALL recurrence [12]. However, despite the unified approaches in ALL diagnosis and patient affiliation to one or another risk group, the response to CT varies according to the types of haematopoietic recovery [13], duration of breaks during treatment and disease course. It has been shown in some studies that the unfavorable disease course is much more common in cases with a leukocyte count exceeding 0.43 G/L compared with cases of count up to 0.2 G/L [14]. This issue has not been studied in the patients exposed to low doses of ionizing radiation after the Chornobyl NPP accident. To date there is too scanty convincing information on the reasons for development, nature and duration of bone marrow haemopoietic recovery upon myelosuppression under the CT in children.

OBJECTIVE

Estimation of the bone marrow haemopoietic status depending on the reasons and duration of breaks in a standard chemotherapy (BFM-ALL protocol) to predict the course of ALL in children exposed to low doses of ionizing radiation after the Chornobyl NPP accident.

MATERIALS AND METHODS

The ALL patients (n = 34) featuring the pro-B-ALL (n = 6), «common» type (n = 24), and pre-B (n = 4) variants of ALL were involved in the study focused at the processes of proliferation and differentiation of bone marrow precursor cells under the CT according to standard BFM-ALL protocol (approved by the Ministry of Health of Ukraine). Patients resided on radiologically contaminated territories of Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv oblasts (i.e. provinces) of Ukraine and were treated at the Pediatric Radiation Hematology Department of the NRCRM Clinic. Values of radiation doses on the red bone marrow were reconstructed in 23 ALL pediatric patients. Average dose was (5.37 ± 1.23) mSv [15]. At the same time, the age of a child at the time of diagnosis (up to 6 years and older), initial leukocyte count and evaluated prognosis of ALL course (child alive or died) were accounted. Patients with survival ranging from 65 months to 242 months (mean (146.7 ± 4.5)

Від прогресування лейкемії померло 6 дітей (частка від загальної кількості – 17,6 %). Вживаність їх тривала від 18 до 73 міс. (середня – $(40,5 \pm 6,3)$ міс.). У групу порівняння увійшло 53 практично здорових дитини, які проживали на територіях тих же областей.

Обстеження хворих проводили згідно з термінами, регламентованими протоколом. Нами оцінені результати 142 мієлограм. У роботі наведено дані досліджень кісткового мозку пацієнтів на 33-й день лікування та після завершення курсу ХТ.

Перерви в ході лікування хворих враховували на наступних етапах ХТ:

- > до початку проведення ХТ;
- > на 1-й та 2-й фазах протоколу I (терапія індукції ремісії);
- > на протоколі M (високодозовий метотрексат);
- > на 1-й та 2-й фазах протоколу II (терапія консолідації ремісії).

Крім того, враховували перерви в лікуванні хворих, які виникали з тих чи інших причин, між блоками ХТ, а саме:

- > перерва між 1-ю та 2-ю фазами протоколу I;
- > перерва між 2-ю фазою протоколу I та протоколом M;
- > перерва між протоколом M та 1-ю фазою протоколу II;
- > перерва між 1-ю та 2-ю фазами протоколу II.

Дані щодо етапів ХТ та їх тривалості згідно з протоколом BFM-ALL наведено в табл. 1.

Згідно з протоколом хворий лікується приблизно 200 днів або 28,4 тижня (до профілактичного опромінення центральної нервової системи та початком проведення підтримуючої терапії).

Аналіз результатів здійснювали за такими критеріями:

- > кількість днів зупинок на ХТ (окремо підраховували дні зупинок в межах п'яти фаз протоколу);

months) were included in the sample. The 6 children (17.6 % of total) died due to the progression of leukemia. The survival lasted in children from 18 to 73 months (average (40.5 ± 6.3) months). The comparison group included 53 almost healthy children residing on the territories of the same oblasts.

Patient examination was carried out in accordance with terms, regulated by the protocol. Results of the 142 myelograms were assayed. Bone marrow study data on the day 33 of treatment and after the CT completion are presented.

The treatment breaks were taken into account at the following stages of CT:

- > before the start of the CT;
- > at phases 1 and 2 of the protocol I (remission induction);
- > at the protocol M (high dose methotrexate);
- > at phases 2 and 2 of the protocol II (consolidation therapy).

In addition, the treatment breaks occurred somehow between the CT blocks were taken into consideration, namely:

- > between phases 1 and 2 of the protocol I;
- > between phase 2 of the protocol I and the protocol M;
- > between the protocol M and phase 1 of the protocol II;
- > between phases 1 and 2 of the protocol II.

The CT stages and their duration according to the BFM-ALL protocol are shown in Table 1.

According to the protocol, a patient is treated for approximately 200 days, or 28.4 weeks (up to administration of prophylactic radiotherapy on the central nervous system and initiation of supportive therapy).

Review of the results was evaluated according to the following criteria:

- > days of the paused CT (days of paused CT were calculated separately within 5 phases of the protocol);

Таблиця 1
Фази ХТ та їх тривалість за протоколом BFM-ALL

Table 1
CT phases and their duration according to the BFM-ALL protocol

Фази ХТ / CT phases	Тривалість, дні / Duration, days	Перерви, дні / Breaks, days	Всього, дні / Total, days
Протокол I / Protocol I			
1-ша фаза / phase 1	33	3	36
2-га фаза / phase 2	28	14	44
Протокол M / Protocol M			
	56	14	70
Протокол II / Protocol II			
1-ша фаза / phase 1	29	6	35
2-га фаза / phase 2	14	–	14

- кількість днів зупинок між етапами ХТ (окремо підраховували дні зупинок в межах чотирьох перерв);
- причини зупинок терапії, а саме септичні процеси, фебрильна нейтропенія, токсичний гепатит, зміни в показниках периферичної крові (лейкопенія – рівень лейкоцитів нижче за 2,0 Г/л, гранулоцитопенія – кількість гранулоцитів нижче за 1,0 Г/л). Всі показники оцінювали за критеріями стандартного протоколу ХТ;
- ступінь гранулоцитопенії, який визначався за трьома градаціями (кількість гранулоцитів більше за 0,5 Г/л, 0,5 Г/л – 0,2 Г/л, нижча за 0,2 Г/л);
- кількістю та видом ускладнень на кожну дитину.

Діагноз ГЛЛ встановлювали на підставі морфологічної оцінки бластних клітин кісткового мозку за FAB-класифікацією, субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин і експресії поверхневого фенотипу. Дослідження проводили в лабораторії клінічної імунології Інституту клінічної радіології (керівник відділу, академік НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д. А. Бази́ка). Показники периферичної крові визначали на гемоналізаторі Мікро ССВ18 (США). Морфологію клітин досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою, і оцінювали у світловому мікроскопі (збільшення $n \times 900$).

Обробку отриманих матеріалів проводили за методами математичної статистики (коефіцієнт кореляції Ст'юдента, Спірмена, U-критерій, метод інтервального оцінювання (МІО) та χ^2). Використовували пакет MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дітей, хворих на ГЛЛ, до 6 років було 15, старших за 6 років – 19, до року життя – пацієнтів не було. Показники периферичної крові у пацієнтів до початку проведення стандартної ХТ та на 33-й день лікування представлені в табл. 2.

Рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів в крові практично не розрізнялись як до лікування в I гострий період, так і на 33-й день ХТ. Анемія була нормохромно-нормоцитарною з підвищеним середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (Mean Cell Hemoglobin, MCH) та зниженим числом еритроцитів ($(34,1 \pm 1,3)$ пг та $(2,5 \pm 0,3)$ Т/л, відповідно) порівняно з нормативними значеннями ($(30,5 \pm 1,3)$ пг та $(4,2 \pm 0,1)$ Т/л) ($p < 0,05$). В I гострий період до початку лікування кількість лейкоцитів у гемограмі дітей була значно підвищеною (в 24,3 раза) порівняно

- standby days between the CT stages (standby days were calculated separately within four interim periods);
- reasons of the CT breaks, namely septic processes, febrile neutropenia, toxic hepatitis, abnormal peripheral blood count (leukopenia i.e. leukocyte count under 2.0 G/L, granulocytopenia i.e. granulocyte count under 1.0 G/L); all parameters were evaluated according to the standard CT protocol criteria;
- degree of granulocytopenia, which was determined in the three grades (granulocyte count over 0.5 G/L, 0.5 G/L – 0.2 G/L, and under 0.2 G/L);
- number and type of complications for each child.

The ALL diagnosis was established by virtue of morphological evaluation of bone marrow blast cells according to the FAB classification, assay of subpopulation composition of immunocompetent cells and expression of surface phenotype. Research was conducted at the Laboratory of Clinical Immunology of Institute of Clinical Radiology (Head Department – the Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor D. A. Bazyka). Peripheral blood parameters were assayed on a Micro-CCB18 gem analyzer (USA). Cell morphology was investigated in the peripheral blood smears stained by Romanovsky-Gimza and evaluated in a light microscope ($\times 900$).

Data processing was carried out through the mathematical statistics approach, namely involving the Student's *t*-test, Spearman rank correlation, Mann-Whitney U-test, interval estimation method (IEM) and χ^2 test. The MS Excel software package was applied.

RESULTS AND DISCUSSION

There were 15 pediatric ALL patients aged up to 6 years old, and 19 children over 6 years old. No patients were younger than 1 year. Peripheral blood parameters before the initiation of a standard CT and at day 33 of management are shown in Table 2.

Level of hemoglobin and RBC blood count were much in common before the treatment in an acute period I and at the day 33 of CT. Anemia was normochromic with an increased mean hemoglobin concentration in erythrocyte (MCH) and decreased RBC count, namely (34.1 ± 1.3) pg and (2.5 ± 0.3) T/L, respectively, compared to the normative values of (30.5 ± 1.3) pg and (4.2 ± 0.1) T/L ($p < 0.05$). In a first acute period prior to treatment the WBC count in hemogram was significantly increased (24.3-fold) compared to the day 33 of therapy due to a number

Таблиця 2

Показники гемограм у дітей з ГЛЛ до лікування та на 33-й день ХТ (M ± m)

Table 2

Hemogram values in pediatric ALL patients before the CT initiation and at day 33 of therapy (M ± m)

Показники // Parameters	Діти з ГЛЛ / ALL patients		Група порівняння Comparison group n = 53
	до ХТ / Before CT n = 34	33-й день ХТ / Day 33 of CT n = 34	
Гемоглобін, г/л // Hemoglobin, g/L	85,3 ± 4,0**	86,0 ± 2,5**	134,0 ± 2,1
Еритроцити, Т/л // RBC, T/L	2,5 ± 0,3**	2,6 ± 0,2**	4,2 ± 0,1
МСН, пг // MCH, pg	34,1 ± 1,3**	33,1 ± 1,5	30,5 ± 1,3
Лейкоцити, Г/л // WBC, G/L	56,5 ± 11,4*,**	2,3 ± 0,8**	6,1 ± 0,19
Нейтрофіли, Г/л // Neutrophilic granulocytes, G/L	1,26 ± 0,21**	1,02 ± 0,31**	2,96 ± 0,36
Лімфоцити, Г/л // Lymphocytes, G/L	2,23 ± 0,25*,**	1,22 ± 0,21**	2,32 ± 0,21
Бластні форми, Г/л // Blast forms, G/L	51,6 ± 4,7*	2,5 ± 0,9	–
Еозинофіли, Г/л // Eosinophil granulocytes, G/L	–	0,11 ± 0,01**	0,42 ± 0,08
Моноцити, Г/л // Monocytes, G/L	–	0,12 ± 0,01**	0,47 ± 0,06
ШОЕ, мм/год // ESR, mm/h	17,8 ± 3,9*,**	10,2 ± 1,2	7,1 ± 1,3
Тромбоцити, Г/л // Platelets, G/L	96,1 ± 9,2**	82,5 ± 10,5**	234,2 ± 10,7

Примітки. * – різниця між показниками до ХТ та на 33-й день ХТ (p < 0,05); ** – різниця з групою порівняння (p < 0,05).
Notes. * – difference before the CT and at day 33 (p < 0.05); ** – difference with group of compare (p < 0.05).

з 33-м днем терапії за рахунок кількості лімфобластів. Ініціальне число лейкоцитів крові складало (26,9 ± 3,1) Г/л. У 9 дітей кількість лейкоцитів коливалась в межах до 4,0 Г/л, у 17 – до 20,0 Г/л, у 8 – була вищою за 20 Г/л (у однієї дитини дорівнювала 110 Г/л).

На 33-й день ХТ у периферичній крові спостерігались еозінопенія та моноцитопенія. Число тромбоцитів в цей період спостереження у хворих не відновлювалось. Кількість міелокаріоцитів (МКЦ) на 33-й день ХТ не мала зв'язку з початковим рівнем лейкоцитів у крові. Після закінчення курсу ХТ показники гемограм у дітей суттєво не відрізнялись від результатів на 33-й день лікування, за винятком рівня гемоглобіну, який підвищувався і був на нижній межі нормативного значення – (115,4 ± 3,2) г/л.

Показники мієлограми у хворих на ГЛЛ в I гострий період до призначення лікування суттєво відрізнялись порівняно з 33-м днем ХТ (табл. 3).

До призначення хворим ХТ в кістковому мозку спостерігалось порушення процесів диференціювання клітин-попередників. МКЦ були представлені в основному лімфобластами – (86,2 ± 3,3) %. На 33-й день лікування у всіх хворих за критеріями протоколу була констатована повна клініко-гематологічна ремісія і спостерігалось відновлення процесів диференціювання та підвищення кількості елементів еритроїдного і гранулоцитарного паростків кровотворення.

Середні значення МКЦ в мієлограмі у дітей практично не розрізнялися як в усі періоди спостереження, так і порівняно з нормативними показниками. Кількість МКЦ в градаціях до 50 Г/л, від 50 до

of lymphoblasts. The initial WBC count was (26.9 ± 3.1) G/L. In 9 children the WBC count varied up to 4.0 G/L, in 17 subjects it was up to 20.0 G/L, and in 8 of them was higher than 20 G/L (with 110 G/L in one child).

On day 33 of CT the eosinopenia and monocytopenia were observed in peripheral blood. Platelet count in this period of observation was not restored. Myelocaryocyte (MCC) count at day 33 of CT was of no relation to the initial WBC count in the blood. At the end of CT course there was no significant difference in hemogram parameters from the day 33 of treatment, except for the level of hemoglobin that increased and was at the lower threshold of normative range (115.4 ± 3.2) g/L.

Myelogram parameters in the first acute period prior to the treatment appointment differed significantly from the day 33 of CT (Table 3).

Prior to CT appointment, the abnormal differentiation of precursor cell was observed in bone marrow. The MCC were mainly represented by lymphoblasts (86.2 ± 3.3) %. On day 33 of treatment a complete clinical-hematological remission was found in all cases according to the protocol criteria. Recovery of the differentiation processes and increase in the number of erythroid and granulocytic haemopoietic lineage elements was observed.

Mean values of MCC in myelograms in children were almost of no difference both in all observation periods and in comparison with normal range. Estimation of MCC count in such gradations as up

Таблиця 3

Показники гемограм у дітей з ГЛЛ до лікування та на 33-й день ХТ (M ± m)

Table 3

Haemogram values in pediatric ALL patients before the CT initiation and at day 33 of therapy (M ± m)

Показники // Parameters, %	Діти з ГЛЛ / ALL patients			Нормативні дані Normal values n = 53
	до ХТ before CT n = 34	33-й день ХТ day 33 of CT n = 34	після закінчення ХТ upon CT completion n = 34	
МКЦ, Г/л // MCC, G/L	147,2 ± 3,1	120,7 ± 11,0	147,5 ± 12,0	118,4 ± 38,5
Мегакаріоцити // MgCC	2,6 ± 0,8**	12,8 ± 1,5**	16,0 ± 1,2**	75 ± 25,0
Лімфобласти // Lymphoblasts	86,2 ± 3,3**	0,86 ± 0,25*	1,7 ± 0,2**	0,5 ± 0,1
Промієлоцити // Promyelocytes	0,12 ± 0,02**	1,56 ± 0,16*	2,08 ± 0,21	2,5 ± 0,8
Мієлоцити // Myelocytes	1,0 ± 0,3**	5,28 ± 0,61*,**	11,57 ± 0,75	9,6 ± 1,3
Метамієлоцити // Metamyelocytes	0,02 ± 0,01**	3,07 ± 0,37*,**	5,52 ± 0,47**	11,5 ± 1,8
П/я нейтрофіли // Banded neutrophilic granulocytes	0,04 ± 0,01**	8,37 ± 0,67*,**	12,98 ± 0,66**	18,2 ± 2,8
С/я нейтрофіли // Segmented neutrophilic granulocytes	3,41 ± 0,01**	22,38 ± 1,87	19,53 ± 1,89	18,6 ± 2,8
Еозинофіли // Eosinophil granulocytes	0,01 ± 0,0**	0,76 ± 0,18*,**	2,05 ± 0,24**	3,2 ± 1,3
Моноцити // Monocytes	0,10 ± 0,01**	7,29 ± 0,58*,**	9,30 ± 0,57**	1,9 ± 0,6
Лімфоцити // Lymphocytes	16,24 ± 1,13**	17,45 ± 1,04*,**	8,66 ± 0,80	9,0 ± 2,4
Еритроїдні елементи, всі // Erythroid elements, all	2,40 ± 0,02**	30,9 ± 2,5**	26,26 ± 2,56	20,4 ± 1,9
Еритробласти // Erythroblasts	–	2,15 ± 0,37*,**	1,12 ± 0,08**	0,60 ± 0,25
Н/б базофільні // Basophilic normoblasts	–	4,81 ± 0,41*,**	3,02 ± 0,13	3,0 ± 0,5
Н/б поліхроматофільні // Polychromatophilic normoblasts	1,20 ± 0,02**	10,92 ± 0,67	8,26 ± 1,40	12,8 ± 2,9
Н/б оксифільні // Oxyphilic normoblasts	1,11 ± 0,03**	13,14 ± 0,79**	13,98 ± 0,80**	3,2 ± 1,2

Примітки. * – різниця між показниками на 33-й день та після ХТ ($p < 0,05$); ** – різниця порівняно з нормативними даними ($p < 0,05$).
Notes. * – difference before the day 33 and completed CT ($p < 0.05$); ** – difference with normal values ($p < 0.05$).

150 Г/л та вища за 150 Г/л показала, що співвідношення дітей з такими показниками на 33-й день ХТ і після закінчення курсу лікування суттєво не розрізнялось і становило відповідно 4, 19, 11 та 2, 11, 21. Показники тромбоцитарної ланки гемопоезу у хворих майже в 5 разів були нижчими за нормативні.

На 33-й день лікування в кістковому мозку хворих спостерігалась редукція проліферуючих мієлоїдних елементів і еозинофілів та підвищення кількості лімфоцитів і загальної кількості еритроїдних клітин за рахунок оксифільних нормобластів ($p < 0,05$), порівняно з нормативними показниками. Після проведення ХТ зростала кількість метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів, однак вони не досягали нормативних величин. Привертає увагу значне підвищення кількості моноцитів – майже у 5 разів порівняно зі здоровими дітьми.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю мієлокаріоцитів та мегакаріоцитів на 33-й день ХТ ($r_s = 0,72$) і зворотний кореляційний зв'язок між кількістю мієлокаріоцитів та прогнозом перебігу захворювання ($r_s = -0,49$). Отримані результати вказують на односпрямований вплив регуляторних факторів на процеси відновлення кровотворення в цей період, хоча більш активна проліферація (за даними клітинності кісткового

to 50 G / L, from 50 G/L to 150 G / L, and above 150 G/L indicated that the ratio of children on the day 33 of CT and after the course of treatment was not significantly different being 4, 19, 11 and 2, 11, 21 respectively. Parameters of thrombocytic haemopoietic lineage were almost 5 times lower than normative ones.

On the day 33 of treatment a reduction of proliferating myeloid cells and eosinophil granulocytes both with increased number of lymphocytes and total count of erythroid cells due to oxyphilic normoblasts ($p < 0.05$) in comparison with normative indices was observed in bone marrow. After the applied CT the number of metamyelocytes, banded neutrophilic granulocytes and eosinophil granulocytes increased, not reaching however the normal values. Increase in the number of monocytes, which was almost 5 times higher than in healthy children, is noteworthy.

A direct correlation between the number of myelocaryocytes and megakaryocytes on the day 33 of CT ($r_s = 0.72$) and an inverse correlation between the number of myelocaryocytes and the disease prognosis ($r_s = -0.49$) were established. The obtained results point to a unidirectional effect of regulatory factors on haematopoietic recovery processes in this period, although more active proliferation (according to bone marrow cellular data)

мозку) може негативно впливати на подальший перебіг захворювання у дітей.

Нами оцінювались та порівнювались типи відновлення паростків кровотворення у хворих на ГЛЛ на 33-й день ХТ і після остаточного закінчення курсу лікування. Враховувався відсоток елементів в кожному паростку гемопоєзу, який був вищий за нормативний. Якщо не було перевищення відсотка клітин, вищого за нормативний в жодному з паростків, то результат трактувався як рівномірне відновлення кісткового мозку.

Нижче наводимо визначені показники, які брали до уваги:

- 1 – еритроїдні клітини > 30 %;
- 2 – гранулоцитарні клітини > 50 %;
- 3 – гранулоцитарні клітини > 50 % і моноцити > 5 %;
- 4 – моноцити > 5 %;
- 5 – рівномірне відновлення кісткового мозку.

В табл. 4 наведено розподіл дітей з ГЛЛ залежно від характеру відновлення кісткомозкового кровотворення на 33-й день ХТ та після закінчення курсу ХТ.

Як видно з таблиці, у третини хворих (в частках – 32,4 %) на 33-й день ХТ кісткомозкове кровотворення відновлювалось за еритроїдним типом. Причому 4 дитини з 11 в подальшому померли (частка – 36,4 %). Майже у половини хворих в обидва періоди спостереження кровотворення відновлювалось за гранулоцитарно-моноцитарним типом (в частках 44,1 % та 55,9 % відповідно). Вірогідної різниці між індивідуальними

may negatively affect the further disease course in children.

We evaluated and compared the types of haematopoietic lineage recovery in ALL patients at the day 33 of CT and after the end of treatment. Percentage of elements in each haematopoietic lineage exceeding the normal values was taken into account. If there was no excess of cell percentage in any lineage over the normal values, then the result was interpreted as a uniform bone marrow recovery.

Here we give some parameters that were taken into account:

- 1 – erythroid cells > 30 %;
- 2 – granulocyte cells > 50 %;
- 3 – granulocyte cells > 50 % and monocytes > 5 %;
- 4 – monocytes > 5 %;
- 5 – uniform bone marrow recovery.

Table 4 shows the distribution of ALL cases depending on the nature of bone marrow haematopoietic recovery on the day 33 of CT and after the end of CT sessions.

As can be seen from the table, in every third patient (32.4 %) the bone marrow haemopoiesis at day 33 was recovered by the erythroid type. The 4 children from 11 (36.4 %) died later at that. In both periods of monitoring the haemopoiesis almost in a half of cases recovered by the granulocyte-monocyte type (44.1 % and 55.9 % respectively). No significant difference was found between the individ-

Таблиця 4

Розподіл дітей з ГЛЛ залежно від типу відновлення паростків кровотворення та фази ХТ

Table 4

Distribution of ALL patients depending on type of haematopoietic lineage recovery and CT phase

Елементи мієлограми Myelogram elements	33-й день ХТ / day 33 of CT n = 34*	після закінчення ХТ / upon CT completion n = 34*
1 – число еритроїдних клітин > 30 % 1 – erythroid cell count > 30 %	11 / 4	5 / 1
2 – число гранулоцитарних клітин > 50 % 2 – granulocyte cell count > 50 %	6 / 1	6 / 1
3 – число гранулоцитарних клітин > 50%, моноцитів > 5% 3 – granulocyte cell count > 50%, monocyte count > 5%	15 / 1	19 / 2
4 – число моноцитів > 5 % 4 – monocyte count > 5 %	1 / 0	1 / 1
5 – число клітин всіх паростків нормативне 5 – normal count of all lineage cells	1 / 0	3 / 1
Всі діти / померлі діти All children / deceased children	34 / 6	34 / 6

Примітка. * – в числінику всі діти, в знаменнику – померлі.
Note. * – numerator – all children, denominator – deceased children.

показниками у дітей в обидва періоди не встановлено. Хоча тип відновлення кровотворення кісткового мозку у хворих після остаточної фази ХТ (від 1 до 5) позитивно корелював зі сприятливим прогнозом перебігу захворювання ($r_s = 0,41$).

Під час проведення протоколу ХТ у дітей з ГЛЛ реєструвались перерви в лікуванні, які були обумовлені різними причинами і тривали до 122 днів (в середньому $(51,1 \pm 3,1)$ днів). Кількість днів зупинок на фазах протоколу та в перервах між фазами практично не розрізнялась і складала відповідно $(27,2 \pm 1,9)$ днів та $(23,9 \pm 1,7)$ днів на одну дитину.

На кожній фазі ХТ були діти, які отримували терапію у зазначені строки без зупинок («0»). Причому кількість таких хворих збільшувалась і була максимальною на 2-й фазі протоколу II ($\chi^2 = 7,0$) ($p < 0,05$). В табл. 5 та 6 наводимо характер причин, які виникали, окремо на фазах протоколу та в перервах між ХТ. Причини зупинок були наступні: 1 – наявність септичних процесів, 2 – фебрильна нейтропенія, 3 – токсичний гепатит, 4 – гранулоцитопенія, 0 – відсутність ускладнень, 5 – інші (технічні, які не враховувались при статистичному аналізі).

Так, число зупинок на одну дитину було мінімальним у 2-й фазі Протоколу II порівняно з рештою етапів ХТ ($p < 0,05$). Кількість дітей з будь-якими ускладненнями була більшою на 1-й фазі протоколу I та протоколі М і становила за χ^2 7,3 та 8,6 ($p < 0,05$). Септичні ускладнення та фебрильна нейтропенія у цих дітей розвивались рідко і не залежали від фази протоколу. Число хворих з токсичними гепатитами було більшим на протоколі

ual parameters in children in both periods of observation. However, the type of bone marrow haematopoietic recovery after the final CT phase (1 to 5) positively correlated with a favorable prognosis of the disease course ($r_s = 0.41$).

During the CT protocol application there were recorded some treatment interruptions (breaks) occurring due to the various causes and lasting up to 122 days with (51.1 ± 3.1) days in average. The number of paused days in the phases of protocol and in intervals between the phases was almost of no difference, namely (27.2 ± 1.9) days and (23.9 ± 1.7) days per a child, respectively.

There were children receiving therapy at each phase of CT at the specified time without breaks («0»). Notably, the number of such patients was increasing being maximal at the phase 2 of protocol II ($\chi^2 = 7.0$) ($p < 0.05$). Tables 5 and 6 show the nature of occurred causes separately at the phases of protocol and in the interim periods between the CT sessions. Reasons for the stopping were as follows: 1 – septic processes, 2 – febrile neutropenia, 3 – toxic hepatitis, 4 – granulocytopenia, 0 – no complications, 5 – other (technical ones that were not taken into account in the statistical analysis).

Thus, the number of breaks per a child was minimal in the phase 2 of Protocol II compared to the rest of the CT stages ($p < 0.05$). The number of children with any complications was greater at the phase 1 of Protocol I and Protocol M being 7.3 and 8.6 ($p < 0.05$) by the χ^2 test. Septic complications and febrile neutropenia in these children developed rarely with no dependence on the phase of protocol. Number of patients with toxic hepatitis was higher on

Таблиця 5

Розподіл хворих на ГЛЛ за причинами та кількістю днів зупинок на фазах ХТ

Table 5

Distribution of ALL patients by the causes and number of stopping days at the CT phases

Фаза ХТ CT phase	Дні зупинок на 1 дитину Stopping days per 1 child	Причини зупинок / Causes of breaks						Число ускладнень на 1 дитину Complications per 1 child
		0	1	2	3	4	5	
Протокол I / Protocol I								
1-ша фаза / phase 1	$14,2 \pm 1,0^*$	14*	3	–	–	15*	6	1,2
2-га фаза / phase 2	$12,3 \pm 1,0^*$	16	2	2	2	10*	5	0,9
Протокол M / Protocol M								
	$12,8 \pm 0,6^*$	13*	3	1	6*	7*	7	1,1
Протокол II / Protocol II								
1-ша фаза / phase 1	$9,3 \pm 0,8^*$	18	3	1	7*	4	4	1,0
2-га фаза / phase 2	$4,9 \pm 0,5$	26	1	–	1	1	3	0,8
Середні значення / Average	$10,7 \pm 0,4$	17,4	2,4	0,8	3,2	7,4	4,1	1,0

Примітка. * – різниця порівняно з 2-ю фазою Протоколу II ($p < 0,05$).

Note. * – difference vs. phase 2 of Protocol II ($p < 0.05$).

М та 1-й фазі протоколу II (МІО. 1 границя: 0,27–0,17–0,11; 2 границя: 0,09–0,02–0,08, $p < 0,05$). Частота хворих з гранулоцитопенією була вищою на 1-й і 2-й фазах протоколу I та протоколі М порівняно з кінцевим етапом ХТ (χ^2 13,8; 7,3 та 6,9) ($p < 0,05$). Кількість ускладнень на одну дитину на різних фазах ХТ суттєво не розрізнялась. Тобто, число хворих без ускладнень було мінімальним на останньому етапі лікування. Кількість хворих з ексцесами гранулоцитопенії була майже у половини з них у 1-й фазі протоколу I, що відповідає розвитку міелосупресії в цей період після ерадикації пухлинного клону. Решта ускладнень у дітей виникали рідко завдяки адекватній та своєчасній терапії супроводу.

Найбільше днів перерв припадало на хворих за період між протоколом М і 1-ю фазою протоколу II ($p < 0,05$) (табл. 6). Не було встановлено різниці щодо числа ускладнень на одну дитину. Слід зазначити, що в перервах між фазами ХТ число хворих з гранулоцитопенією і токсичним гепатитом зменшувалось ($p < 0,05$), що є закономірним наслідком при відміні цитостатичних препаратів.

На протоколі ХТ у пацієнтів реєструвалось 37 епізодів гранулоцитопеній (число гранулоцитів до 0,2 Г/л – 27; 0,2–0,5 Г/л – 8; вище 0,5 Г/л – 2). Число лейкоцитів нижче за 1,0 Г/л було у хворих на 2-й фазі протоколу I, і нижче число гранулоцитів – в 1-й фазі протоколу I ($0,06 \pm 0,01$ Г/л) ($p < 0,05$) (табл. 7).

Нами встановлені деякі кореляційні зв'язки між показниками, які є логічним висновком при

Protocol M and phase 1 of Protocol II (IEM: 1st boundary 0.27–0.17–0.11; 2nd boundary 0.09–0.02–0.08; $p < 0.05$). Incidence of cases with granulocytopenia was higher in phases 1 and 2 of Protocol I and Protocol M compared with the final stage of CT (χ^2 test 13.8, 7.3 and 6.9) ($p < 0.05$). Number of complications per a child in various CT phases was not significantly different. That is, the number of patients with no complications was minimal at the last stage of treatment. Granulocytopenia excess cases occurred almost in a half of cases at the phase 1 of Protocol I, corresponding to the onset of myelosuppression in this period after the eradication of tumor clone. Other complications in children were rare due to adequate and timely follow-up therapy.

The greatest number of interruption days was between the Protocol M and the phase 1 of Protocol II ($p < 0.05$) (Table 6). There was no difference in the number of complications per a child. It should be noted that in the intervals between CT phases the number of patients with granulocytopenia and toxic hepatitis decreased ($p < 0.05$), which was a consistent consequence under the discontinuation of cytostatic medications.

The 37 episodes of granulocytopenia (granulocyte count up to 0.2 G/L – 27 cases, 0.2–0.5 G/L – 8 cases, > 0.5 G/L – 2 cases) were registered under the CT protocol application. The WBC count under 1.0 G/L was found in the patients within phase 2 of Protocol I, and lowest granulocyte count in phase 1 of the Protocol I – (0.06 ± 0.01) G/L ($p < 0, 05$) (Table 7).

We have established some correlation between the parameters, being a logical conclusions under the CT

Таблиця 6

Розподіл хворих на ГЛЛ за причинами та кількістю днів зупинок між фазами ХТ

Table 6

Distribution of ALL cases by the causes and number of stopping days between the CT phases

Зупинки між фазами ХТ Breaks between the CT phases	Дні зупинок на 1 дитину Stopping days per 1 child	Причини зупинок / Causes of breaks						Число ускладнень на 1 дитину Complications per 1 child
		0	1	2	3	4	5	
Між 1-ю та 2-ю фазами Протоколу I Between Protocol I phases 1 and 2	14,1 ± 1,1	19	5	–	3	3	4	1,0
Між 2-ю фазою Протоколу I та М Between Protocol I phase 2 and Protocol M	14,5 ± 1,0	14	5	–	4	6	6	1,0
Між Протоколом М і 1-ю фазою Протоколу II Between Protocol M and Protocol II phase I	29,6 ± 1,8*	25	3	1	2	3	2	1,2
Між 1-ю та 2-ю фазами Протоколу II Between Protocol II phases 1 and 2	9,8 ± 1,3	26	2	–	3	1	2	1,0
Середні значення / Average	17,0 ± 0,9	21,0	3,8	0,3	3,0	3,3	3,5	1,0

Примітка. * – різниця порівняно з зупинкою між 1-ю та 2-ю фазами Протоколу II ($p < 0,05$).
Note. * – difference vs. interruption between Protocol II phases 1 and 2 ($p < 0.05$).

Таблиця 7

Розподіл хворих на ГЛЛ за лейкопенією та гранулоцитопенією на різних фазах стандартної ХТ (M ± m)

Table 7

Розподіл хворих на ГЛЛ за лейкопенією та гранулоцитопенією на різних фазах стандартної ХТ (M ± m)

Фази ХТ / CT phases	Діти з лейкопенією Leukopenia cases	Число лейкоцитів, Г/л WBC count, G/L	Число гранулоцитів, Г/л Granulocyte count, G/L
Протокол I / Protocol I			
1-ша фаза / phase 1	15 з 34 / 15 of 34	1,85 ± 0,12	0,06 ± 0,01*
2-га фаза / phase 2	10 з 34 / 10 of 34	0,82 ± 0,10*	0,19 ± 0,01
Протокол M / Protocol M			
	7 з 34 / 7 of 34	1,60 ± 0,13	0,38 ± 0,04
Протокол II / Protocol II			
1-ша фаза / phase 1	4 з 34 / 4 of 34	1,14 ± 0,11	0,11 ± 0,01
2-га фаза / phase 2	1 з 34 / 1 of 34	1,60 ± 0,00	0,30 ± 0,00

Примітки. * – число лейкоцитів менше за 1,0 Г/л; ** – найменше число гранулоцитів в ряду ($p < 0,05$).
Notes. * – WBC count < 1.0 G/L; ** – the lowest granulocyte count in a row ($p < 0.05$).

проведенні ХТ хворим на ГЛЛ. Так, наприклад, визначений прямий зв'язок між сумарною кількістю днів зупинок ХТ і кількістю ексцесів гранулоцитопеній ($r_s = 0,42$). Хоча, потребують обґрунтування такі результати, як встановлений зворотний кореляційний зв'язок між числом ексцесів гранулоцитопенії у дітей при проведенні ХТ і прогнозом перебігу ГЛЛ ($r_s = -0,45$) і прямий кореляційний зв'язок між числом ексцесів гранулоцитопенії та кількістю МКЦ в кістковому мозку тільки в ініціальному періоді захворювання ($r_s = 0,64$). Отримані зміни можуть бути пов'язані з процесом відновлення кісткомозкового кровотворення після мієлосупресії в умовах патологічного мікрооточення, дефіциту чи дисбалансу ростових факторів, порушення механізмів регуляції.

Цікаві дані отримані нами щодо числа мегакаріоцитів в мієлограмі на 33-й день ХТ, яке мало позитивний зв'язок з кількістю ексцесів гранулоцитопенії у дітей ($r_s = 0,43$) та негативний зв'язок з перебігом ГЛЛ ($r_s = -0,57$). Тобто, чим більша кількість мегакаріоцитів в кістковому мозку на 33-й день ХТ, тим більша вірогідність несприятливого прогнозу перебігу захворювання у дитини.

Нами не було встановлено зв'язку між варіантами ГЛЛ (про-В, «загальний» тип, пре-В) і кількістю ексцесів гранулоцитопенії. Щодо перебігу ГЛЛ у дітей, то гірший прогноз спостерігався у хворих на про-В-ГЛЛ порівняно із «загальним» типом ($r = 0,44$).

Прогноз перебігу ГЛЛ у дітей не залежав від кількості днів зупинок ХТ: до 14, 30–50, більше 50 днів. Однак доведені зворотні кореляційні зв'язки між прогнозом перебігу ГЛЛ та сумою днів перерв між протоколом М та 1-ю фазою протоколу

administration in ALL patients. For example, a direct correlation was established between the total number of CT stopping days and number of granulocytopenia excesses events ($r_s = 0.42$). However, such results as an established correlation between the number of granulocytopenia excess cases in children under the CT administration and the prediction of ALL course ($r_s = -0.45$) both with a direct correlation between the number of granulocytopenia excess cases and MCC number in bone marrow only in the initial period of the disease ($r_s = 0.64$) are to be justified. The revealed changes can be related to the process of bone marrow haemopoietic recovery upon myelosuppression within abnormal microenvironment, lack or imbalance of growth factors, and disorders of regulation mechanisms.

Data of especial concern were obtained on the number of megakaryocytes in myelogram at day 33 of CT, which positively correlated with number of granulocytopenia excess cases ($r_s = 0.43$) and negatively correlated with ALL course ($r_s = -0.57$). That is, the greater megakaryocyte count in bone marrow at day 33 of CT, the greater likelihood was of an unfavorable disease prognosis.

We have established no relationship between the ALL variants (pro-B, «common» type, pre-B), and number of granulocytopenia excess events. Regarding the ALL course in children, the worse prognosis was observed in cases of pro-B-ALL variant compared with the «common» type ($r = 0.44$).

Prognosis of the ALL course in children did not depend on the number of days of CT stopping: up to 14, 30–50, or more than 50 days. However, the inverse correlation between the prediction of ALL course and sum of days between the Protocol M and Protocol II

II ($r_s = -0,56$) і тривалістю 2-ї фази протоколу II ($r_s = -0,62$). На цьому етапі терапії за даними мієлограми у всіх хворих була констатована клініко-гематологічна ремісія, але при цьому зменшувалась частка дітей з ексцесами гранулоцитопенії та іншими ускладненнями, за винятком токсичних гепатитів, тому виникає питання, що саме впливає на перебіг ГЛЛ. Водночас привертає увагу низьке число гранулоцитів у периферичній крові в ці періоди ХТ у деяких хворих, яке складало в 1-й фазі протоколу II ($0,11 \pm 0,01$) Г/л та 2-й фазі протоколу II – ($0,30 \pm 0,00$) Г/л, відповідно. Причому відновлення кровотворення у цих дітей на 33-й день ХТ відбувалось за еритроїдним типом. Можна припустити, що в основі визначених змін лежать механізми функціонування гемопоезу, мікрооточення та їх регуляції, що є підґрунтям до подальшого вивчення.

Дози на кістковий мозок у 23 дітей з ГЛЛ були за рахунок зовнішнього опромінення на одиницю щільності випадіння ^{137}Cs на ґрунт і знаходились у межах від 0,094 до 35,014 мЗв, (середня доза становила $(5,37 \pm 1,23)$ мЗв). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між дозою опромінення на кістковий мозок та віком дитини ($r = 0,42$). Тобто, чим більшим був вік дитини при встановленні діагнозу ГЛЛ, тим більше часу дитина проживала на контамінованій території і відповідно більшою була доза на кістковий мозок, що є закономірним. Однак нами не визначено зв'язку між дозами опромінення хворих з різними варіантами ГЛЛ, ініціальними показниками периферичної крові та мієлограм, а також перебігом захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Діти з ГЛЛ, у яких на 33-день лікування та після відміни ХТ превалювали гранулоцитарно-моноцитарні елементи, мали сприятливіший перебіг захворювання ($r_s = 0,41$) на відміну від хворих, у яких на 33-й день ХТ відновлення кровотворення відбувалось за рахунок еритроїдних компонентів (частка дітей дорівнювала 36,4 %). Встановлений прямий кореляційний зв'язок між числом мієлокаріоцитів і мегакаріоцитів в мієлограмі ($r_s = 0,72$) та зворотний кореляційний зв'язок між кількістю мієлокаріоцитів і прогнозом перебігу захворювання ($r_s = -0,49$).
2. Кількість днів зупинок на фазах протоколу BFM-ALL та в перервах між фазами лікування не розрізнялась і складала відповідно ($27,2 \pm 1,9$) та ($23,9 \pm 1,7$) днів на одну дитину – сумарно ($51,1 \pm 3,1$) днів. Частка дітей з ускладненнями була більшою

phase 1 ($r_s = -0,56$) and duration of Protocol II phase 2 ($r_s = -0,62$) were proved. At this stage of therapy all patients had a clinically hematological remission according to myelogram data, but the proportion of children with granulocytopenia excess events and other complications, with the exception of toxic hepatitis, was reduced. Therefore an issue of influencing the ALL course arises. At the same time, an attention is drawn to the low granulocyte count in peripheral blood during these periods of CT in some patients, which was (0.11 ± 0.01) G/L in Protocol II phase 1 and (0.30 ± 0.00) G/L in Protocol II phase 2, respectively. Moreover, the haematopoietic recovery in these children at day 33 of CT occurred by the erythroid type. We can assume that the mechanisms of haemopoietic function, microenvironment activity and their regulation are of a key role in the revealed abnormalities. All that is a background for the further research.

The bone marrow radiation doses in 23 pediatric ALL patients were due to external irradiation per unit from the ^{137}Cs soil fallout and ranged from 0.094 mSv to 35.014 mSv with average dose of (5.37 ± 1.23) mSv. We have established a direct correlation between the radiation of bone marrow and age of a child ($r = 0.42$). That is, the higher age of the child at ALL diagnosing, for a longer time child lived on contaminated territory, and consequently the higher was the bone marrow radiation dose, which is natural. However, we have identified no relationship between the radiation doses in patients with different ALL variants, initial parameters of peripheral blood and myelogram, as well as the disease course.

CONCLUSIONS

1. Pediatric ALL patients in whom the granulocyte-monocyte elements were most prevalent at day 33 of CT featured a more favorable disease course ($r_s = 0.41$) in contrast to those in whom the haemopoietic recovery at day 33 of CT occurred due to the erythroid components (36.4 % of children). A direct correlation between the number of myelocaryocytes and megakaryocytes in myelogram ($r_s = 0.72$) and the inverse correlation between the number of myelocaryocytes and the prognosis of disease course ($r_s = -0.49$) were established.
2. The number of stopping days at the phases of BFM-ALL protocol and in the intervals between phases was not different, namely (27.2 ± 1.9) days and (23.9 ± 1.7) days per a child respectively and (51.1 ± 3.1) days in total. Proportion of children having complications was

на 1-й фазі протоколу I та протоколі M (χ^2 7,3 та 8,6; $p < 0,05$). Частка хворих з епізодами гранулоцитопенії була більшою на I-й фазі протоколу I та меншою – після закінчення курсу ХТ ($\chi^2 = 7,0$; $p < 0,05$). Визначений прямий зв'язок між чисельністю днів зупинок ХТ та ексцесами гранулоцитопенії ($r_s = 0,42$).

3. Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між числом ексцесів гранулоцитопенії у дітей і прогнозом перебігу ГЛЛ ($r_s = -0,45$) та прямий кореляційний зв'язок між числом ексцесів гранулоцитопенії і кількістю МКЦ в ініціальному періоді ГЛЛ ($r_s = 0,64$), що може бути обумовлено процесами відновлення кровотворення після міелосупресії в умовах патологічного мікрооточення та механізмах його регуляції.

4. У хворих на про-В-ГЛЛ прогноз перебігу був гірший порівняно із «загальним» типом ГЛЛ ($r_s = 0,44$). Не визначено зв'язку між варіантами ГЛЛ (про-В, «загальний» тип, пре-В) і кількістю ексцесів гранулоцитопенії при проведенні стандартної ХТ. Прогноз перебігу ГЛЛ у дітей не залежав від сумарної кількості днів зупинок ХТ. Встановлені зворотні кореляційні зв'язки між прогнозом перебігу ГЛЛ та сумою днів перерв між протоколом М та 1-ю фазою протоколу II ($r_s = -0,56$), а також тривалістю 2-ї фази протоколу II ($r_s = -0,62$), що, можливо, обумовлено відновленням гемопоезу за еритроїдним типом у більшості з цих хворих та проявами важкої міелосупресії.

5. Дози на кістковий мозок дітей з ГЛЛ знаходились в межах від 0,094 до 35,014 мЗв, середня доза – ($5,37 \pm 1,23$) мЗв. Закономірно доза опромінення дитини, яка проживала на контамінованій радіонуклідами території довше, збільшувалась і корелювала з її віком ($r = 0,42$). Не визначено зв'язку між дозами опромінення на кістковий мозок хворих і варіантами ГЛЛ, ініціальними показниками крові та мієлограми, а також перебігом захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nombela-Arrieta C., Manz M. G. Quantification and three-dimensional microanatomical organization of the bone marrow. *Blood Adv.* 2017. Vol. 1, no. 6. P. 407–416. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003194.
2. Raffaghello L., Ribatti D., Pistoia V. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies. *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, no. 5. P. 2589–2603. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2661>.
3. Паюшина О. В. Кроветворное микроокружение и роль мезенхимальных стромальных клеток в его организации. *Успехи современной биологии.* 2015. № 1. С. 52–63.

greater in the phase 1 of Protocol I and Protocol M (χ^2 test 7.3 and 8.6, $p < 0.05$). Proportion of patients experiencing the episodes of granulocytopenia was greater in the phase 1 of Protocol I and lower at the end of the CT session (χ^2 test 7.0, $p < 0.05$). A direct correlation between the number of days of CT stopping and granulocytopenia excess events ($r_s = 0.42$) was determined.

3. An inverse correlation of the granulocytopenia excess cases number and prediction of ALL course ($r_s = -0.45$) both with a direct correlation of the number of granulocytopenia excess events and MCC count was established in the initial period of ALL ($r_s = 0.64$). It can be a result of the processes of haematopoietic recovery upon myelosuppression within pathological microenvironment and mechanisms of its regulation.

4. Prognosis of a disease course for the pro-B-GL cases was worse than for the «common» type of ALL ($r_s = 0.44$). There was no relationship found between the ALL variants (pro-B, «common» type, pre-B) and a number of granulocytopenia excess events when performing a standard CT. Prognosis of the ALL course in children did not depend on total number of days of the CT stopping. An inverse correlation between the ALL prognosis and sum of days of interruptions between the Protocol M and Protocol II phase 1 ($r_s = -0,56$) was found, as well as duration of the Protocol II phase 2 ($r_s = -0,62$), which may be due the erythroid type of haematopoietic recovery in the most of these patients and manifestations of severe myelosuppression.

5. The red bone marrow doses in children with ALL were in the range from 0.094 mSv to 35.014 mSv with (5.37 ± 1.23) mSv average dose. Regularly, the radiation dose in a child living on radiologically contaminated territory had increased for a longer period and correlated with his or her age ($r = 0.42$). No relationship was found between the radiation doses on bone marrow of patients and the ALL variants, initial blood and myelogram parameters, as well as the disease course.

REFERENCES

1. Nombela-Arrieta C, Manz MG. Quantification and three-dimensional microanatomical organization of the bone marrow. *Blood Adv.* 2017;1(6):407-16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003194.
2. Raffaghello L, Ribatti D, Pistoia V. Cancer associated fibroblasts in hematological malignancies. *Oncotarget.* 2015;6(5):2589-2603. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2661>
3. Payushina OV. [Haematopoietic microenvironment and the role of mesenchymal stromal cells in its organization]. *Uspekhi Sovremennoi Biologii.* 2015;(1):52-63. Russian.

4. American Cancer Society. Treatment of children with acute lymphocytic leukemia (ALL). URL: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-all.html>. Last Medical Review: February 12, 2019 Last Revised: February 12, 2019.
5. Cooper S. L., Brown P. A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015. Vol. 62, no. 1. P. 61–73. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
6. Kato M., Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Int.* 2018. Vol. 60, no. 1. P. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13457>.
7. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy Version 1 / K. Schmiegelow, K. Muller, S. S. Mogensen et al. *F1000Res.* 2017. No. 6. P. 444. doi: 10.12688/f1000research.10768.1.
8. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, D. Pei, J. Wolf et al. *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, no. 2. P. 386–392. DOI: 10.1093/annonc/mdw557.
9. Canbolat A. A., Timur C., Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr.* 2017. Vol. 69, no. 2. P. 95–105. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04239-0.
10. Hough R., Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017. Vol. 2017(1). P. 251–258. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
11. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience / N. Ozdemir, G. Tuysuz, N. Celik et al. *Turk. Pediatri Ars.* 2016. Vol. 51, no. 2. P. 79–86. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.2757.
12. Аналіз ускладнень як причин перерв у протокольній терапії при лікуванні гострої лімфобластної лейкемії у дітей / О. І. Дорош, Р. С. Поліщук, Л. Я. Дубей, І. П. Цимбалюк-Волошин, Я. І. Виговська // *Укр. журнал гемат. та трансф.* 2007. Т. 4, № 7. С. 32–36.
13. State of erythroid, granulocyte and platelet links of hematopoiesis on stages for chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia, who were exposed to radiation from the accident at Chernobyl / V. G. Bebeshko, K. M. Bruslova, T. I. Pushkareva et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2016. Vol. 21. P. 178–190.
14. Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia / Y. Shiozawa, J. Takita, M. Kato et al. *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 7, no. 4. P. 1169–1174. DOI: 10.3892/ol.2014.1822.
15. Бешешко В. Г. Дозы облучения КК мозга и клеток поверхности кости у детей с острыми лейкомиями / В. Г. Бешешко, В. С. Репин, С. Ю. Нечаев, К. М. Бруслова, Н. М. Цветкова, Е. Е. Кузнецова. *Конф. «Медико-биологические проблемы действия радиации», Москва, 10-11.04. 2012 г.* Москва : РАН, 2012. С. 29.
4. American Cancer Society. Treatment of children with acute lymphocytic leukemia (ALL). URL: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-all.html>. Last Medical Review: February 12, 2019 Last Revised: February 12, 2019..
5. Cooper S. L., Brown P. A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015;62(1):61-73. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.006.
6. Kato M., Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Int.* 2018;60(1):4-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13457>.
7. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze IK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy Version 1. *F1000Res.* 2017;(6):444. doi: 10.12688/f1000research.10768.1.
8. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28(2):386-92. DOI: 10.1093/annonc/mdw557.
9. Canbolat A. A, Timur C., Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr.* 2017;69(2):95-105. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04239-0.
10. Hough R, Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):251-258. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
11. Ozdemir N, Tuysuz G, Celik N, Yantri L, Erginoz E, Apak H, et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(2):79-86. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.2757.
12. Dorosh OI, Polischuk RS, Dubay LYa, Tsybalyuk-Voloshin IP, Vygovska Yal. [Review of complications as causes of breaks in protocol therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children]. *Ukrainskyi Zhurnal Gematologii ta Transfusiologii.* 2007;4(7):32-6. Ukrainian.
13. Bebeshko VG, Bruslova KM, Pushkareva TI, Tsvetkova NM, Lyashenko LO, Kuznyetsova OYe, et al. State of erythroid, granulocyte and platelet links of hematopoiesis on stages for chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia, who were exposed to radiation from the accident at Chernobyl. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2016;21:178-90.
14. Shiozawa Y, Takita J, Kato M, Sotomatsu M, Koh K, Ida K, Hayashi Y. Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol. Lett.* 2014;7(4):1169-74. DOI: 10.3892/ol.2014.1822.
15. Bebeshko VG, Repin VS, Nechaev SYu, Bruslova KM, Tsvetkova NN, Kuznetsova EE. [Doses of irradiation of the RB marrow and cells of bone surface in children with acute leukemia]. In: Conference «Medical-biological problems of radiation action»; 2012 Apr 10-11; Moscow. Moscow: RAS; 2012. p. 29. Russian.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бebesшко Володимир Григорович – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, радник при генеральному директорі ННЦРМ, м. Київ

Бруслова Катерина Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

Цветкова Наталія Михайлівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Ляшенко Людмила Олександрівна – кандидат біологічних наук, заступник генерального директора з науково-організаційної роботи та перспективного розвитку, ННЦРМ, м. Київ

Пушкарьова Тетяна Іванівна – молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку, Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Гончар Лариса Олексіївна – лікар гематолог, відділення радіаційної гематології дитячого віку клініки ННЦРМ, м. Київ

Трихліб Ірина Всеволодівна – молодший науковий співробітник, відділення радіаційної гематології дитячого віку Інституту клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ

Яцемирський Сергій Михайлович – лікар реаніматолог відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки ННЦРМ, м. Київ

Самсон Юрій Миколаєвич – лікар реаніматолог, відділення реанімації і інтенсивної терапії клініки ННЦРМ, м. Київ

Боярський Володимир Георгійович – лікар відділення діагностики, клініка ННЦРМ, м. Київ

Грищенко Катерина Володимирівна – лікар ендокринолог, відділення радіаційної ендокринології дитячого віку клініки ННЦРМ, м. Київ

Полянська Віра Михайлівна – лікар біохімічної лабораторії клініки ННЦРМ, м. Київ

Дмитренко Ірина Віталіївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунотетики відділу гематології та трансплантології, Інститут клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volodymyr G. Bebeshko – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Counselor of the general director NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kateryna M. Bruslova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Natalia M. Tsvyetskova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Lyudmila O. Lyashenko – Candidate of Biological Sciences, Deputy General Director on Scientific-Organizational Work and Perspective Development, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Tetiana I. Pushkareva – Junior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Larisa O. Gonchar – Doctor Hematologist, Department of Radiation Hematology of Childhood of Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Iryna V. Trichlib – Junior Researcher, Department of Radiation Hematology of Childhood, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Sergei M. Iatsemyrskii – Doctor Reanimatologist, Department of Reanimation and Intensive Therapy, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Yuriy M. Samson – Doctor Reanimatologist, Department of reanimation and intensive therapy, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Volodymyr G. Boyarskiy – Staff Physician, Department of Diagnostics, Clinic NRCRM, Kyiv, Ukraine

Kateryna V. Grischenko – Doctor Endocrinologist, Department of Radiation Endocrinology of Childhood, Clinic NRCRM, Kyiv

Vira M. Polyanskaya – Doctor, Biochemical Laboratory, Clinic NRCRM, Kyiv

Iryna V. Dmytrenko – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher of Immunogenetic Laboratory, Department of Hematology and Transplantology, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 15.03.2019

Received: 15.03.2019