

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

*Казакевич Д. С.¹, Дорошенко И. Т.¹, Борисевич М. В.², Рудкова Е. В.², Алферова А. И.¹,
Захарова Н. А.¹, Голикова К. В.¹*

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Республика Беларусь

Реферат. Тяжесть инвалидности детского населения при острых лейкозах по результатам повторных освидетельствований (через 2–5 лет от момента установления диагноза) составляет более 20,0 %, что свидетельствует о наличии различных отдаленных последствий как самого заболевания, так и его лечения. В работе представлены основные медико-социальные особенности инвалидности детей с острыми лейкозами в период ремиссии при состоянии «гематологической нормы». Выделены основные виды нарушений функций (кроветворения, статодинамической и др.), ограничений жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию, к ведущей возрастной деятельности и к обучению), которые приводят к установлению инвалидности у детей с острым лейкозом в отдаленный период.

Ключевые слова: дети, инвалидность, острый лейкоз, последствия терапии.

Введение. Онкогематологические заболевания занимают лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости детского возраста, где по различным данным их доля достигает 45,0 % [1]. Тяжесть первичной инвалидности детского населения

(удельный вес лиц с третьей и четвертой степенью утраты здоровья (СУЗ) при острых лейкозах по данным Республиканской информационно-аналитической системы по медицинской экспертизе и реабилитации инвалидов Республики Беларусь за 2021–

2022 г. составляет 100,0 %, а по результатам повторных освидетельствований (через 2–5 лет от момента установления диагноза) — более 20,0 %, что свидетельствует о том, что даже в отдаленный период после наступления клинко-гематологической ремиссии указанные лица продолжают признаваться детьми-инвалидами ввиду сохраняющихся нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности вследствие возникших последствий как самого заболевания, так и его лечения.

Клиническое течение, прогностические критерии заболевания, эпидемиология заболеваемости и инвалидности, 5-летняя выживаемость при различных лейкозах у детей и у лиц в возрасте старше 18 лет существенно различаются [2]. Помимо этого, срок ожидаемой продолжительности жизни детей с острыми лейкозами после завершения лечения значительно превышает аналогичный показатель у взрослых пациентов. Дети могут столкнуться с лейкозом в разные возрастные периоды, в том числе и на этапах становления некоторых систем организма, физического развития, от чего зависит процесс восстановления функций органов и систем после противоопухолевого лечения. По различным данным, у детей при лейкозах могут отмечаться отдаленные последствия противоопухолевой химиотерапии, которая оказывает токсическое воздействие на разные органы и ткани, возможна задержка физического и/или полового развития, имеется риск возникновения вторичных опухолей [1, 2], что также требуется учитывать во время проведения медико-социальной экспертизы детей с острыми лейкозами.

Цель работы — определение основных медико-социальных последствий острого лейкоза у детей в период ремиссии после завершения специализированной терапии.

Материалы и методы. Объектом клинко-экспертного исследования явилось 40 детей-инвалидов в возрасте от 1 до 17 лет, имеющих нарушения функций кроветворения вследствие острого лейкоза: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) — 34 пациента, 85,0 %, ДИ: 70,0–92,0, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) — 6 пациентов, 15,0 %, ДИ: 7,1–29,1, завершивших специализированное противоопухолевое лечение, достигших морфологической ремиссии и проходивших по-

вторное освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях (МРЭК) Республики Беларусь, консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», а также получавших медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Критерии включения в исследование:

а) наличие категории «ребенок-инвалид»; б) лечение по протоколу ALL-MB, AML-MM; в) ремиссия по острому лейкозу.

Критерии исключения из исследования:

а) летальный исход, наступивший до и в период освидетельствования МРЭК; б) вторичные опухоли, возникшие после лечения по поводу острого лейкоза; в) хронический лейкоз; г) группа, предусматривающая аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии.

В анализируемой группе преобладали девочки (52,5 %, ДИ: 37,5–67,1 — $p \geq 0,05$) и городские жители (82,5 %, ДИ: 68,1–91,3 — $p < 0,001$). Все тематические пациенты были разделены по возрастным группам в соответствии с общепринятой периодизацией детского возраста, определяющей основное содержание повседневной жизни ребенка в конкретный возрастной период (ведущая возрастная деятельность): 1–2 года (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9), 3–5 лет (17,5 %, ДИ: 8,7–31,9), 6–9 лет (47,5 %, ДИ: 32,9–62,5), 10–13 лет (12,5 %, ДИ: 5,5–26,1), 14–17 лет (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8).

Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза острый лейкоз составила 4,0 года (0,8–15,9 лет). Медиана времени наблюдения от даты установления диагноза составила 5,2 года (2,3–15,1 лет). Освидетельствования исследуемой группы детей проводились в срок от 1,5 до 13 лет от завершения специализированной терапии.

Всем детям было проведено комплексное клинко-экспертное исследование, предполагающее медико-социальную оценку нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности. Оценка нарушений функций органов и систем организма проводилась с учетом компенсации лекарственными и/или техническими сред-

ствами социальной реабилитации (ТССР). Их ранжирование осуществлялось в зависимости от степени выраженности нарушения: нарушение отсутствует или незначительное, легкое, умеренное, выраженное, резко выраженное или полное отсутствие функции, согласно классификациям, регламентирующим проведение медико-социальной экспертизы. Анализировались следующие категории жизнедеятельности: базовые — способность к самостоятельному передвижению, способность к самообслуживанию, способность к общению, способность к ориентации, способность контролировать свое поведение; способность к обучению, способность к ведущей возрастной деятельности у лиц возрасте до 14 лет, способность к трудовой деятельности у лиц возрасте от 14 до 18 лет. Осуществлялась оценка нуждаемости детей в ТССР, в сильнодействующих лекарственных средствах и заместительной терапии, лечебном питании (диетотерапии); оценка зависимости от медицинского оборудования, манипуляций и ухода, постоянной посторонней помощи и ухода. Проводилось определение должествующей СУЗ и должествующего срока установления инвалидности, причины инвалидности. Определение СУЗ, срока установления инвалидности, причины инвалидности у лиц в возрасте до 18 лет проводилось в соответствии с действующими на момент исследования нормативными правовыми и законодательными документами [3]. В настоящее время всем детям при установлении категории «ребенок-инвалид» определяется первая, вторая, третья и четвертая СУЗ и ее срок (год, 2 года, 5 лет и до наступления 18-летия). Категория «ребенок-инвалид» устанавливается сроком на год — при прогнозировании возможности полного или частичного восстановления или компенсации за данный период времени; на 2 года — при наличии стойких легких, умеренных и выраженных ограничений категорий жизнедеятельности в случаях: прогнозирования возможности восстановления или компенсации за данный период времени; зависимости показателей жизнедеятельности от необходимости использования специального медицинского оборудования, проведения сложных медицинских вмешательств; необходимости в получении коррекционно-педагогической помощи не реже 5 раз в не-

делю, постоянной социально-педагогической поддержки с целью социальной адаптации; на 5 лет — при стойких умеренных, выраженных и резко выраженных ограничениях категорий жизнедеятельности в случаях: прогнозирования возможности восстановления или компенсации за данный период времени, и (или) обусловленных особенностями возрастных этапов развития ребенка, наличия заболевания с абсолютно неблагоприятным для жизни на ближайшее время клинико-трудовым прогнозом; нуждаемости в помощи и контроле других лиц за выполнением рекомендаций специалистов по обеспечению постоянной специальной диеты вследствие врожденных болезней обмена веществ [3].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием VassarStats: Website for Statistical Computation. Применялись следующие методы описательной статистики: абсолютное число (абс.), относительная величина в процентах (p), 95%-й доверительный интервал (ДИ).

Результаты и их обсуждение. Большинство (91,2 %, ДИ: 77,0–97,0) детей на момент установления диагноза ОЛЛ не имели прогностически значимых молекулярных маркеров и/или поражения центральной нервной системы (ЦНС), были отнесены к терапевтическим группам А (стандартная) и В (промежуточная) протокола ALL-MB-2008, ALL-MB-2015, получили стандартную индукционную, консолидирующую и поддерживающую химиотерапию и не получали краниальное облучение. Длительность терапии пациентов стандартной и промежуточной групп риска без молекулярного транскрипта BCR/ABL составила 2 года. Среди 15,0 % (ДИ: 5,2–36,0) из 20 пациентов на момент установления диагноза ОЛЛ имелся транскрипт BCR/ABL, что согласно концепции действующего протокола лечения ОЛЛ (ALL-MB-2015) определяло нуждаемость таких пациентов с 15-го дня терапии в таргетном противоопухолевом препарате иматиниб на протяжении всего химиотерапевтического лечения и после его окончания. С учетом того, что установленной длительности приема иматиниба после окончания поддерживающей терапии нет, а вопрос об отмене иматиниба решается индивидуально не ранее, чем через 2 года после исчезновения

молекулярного транскрипта, в настоящее время все пациенты группы «F» продолжали получать иматиниб, несмотря на завершение химиотерапевтического лечения.

Данный факт являлся важным при последующей медико-социальной оценке нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности ввиду того, что нуждаемость в приеме сильнодействующих лекарственных средств для лечения (цитостатических препаратов, гормональной терапии и др.) сохраняется, обеспечить своевременный прием указанных лекарственных средств в амбулаторных условиях с точки зрения медико-социальной экспертизы может только лицо, осуществляющее уход за ребенком, ввиду зависимости любого ребенка от родителя, что с учетом возрастных норм развития приводит к ограничению способности к самообслуживанию у указанных детей.

Большинство (83,3 %, ДИ: 43,7–97,0 %) детей с ОМЛ на момент установления диагноза были отнесены к группам стандартного и промежуточного риска, а один (16,7 %, ДИ: 3,0–56,4) ребенок — к группе высокого риска по причине наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров. В лечении всех пациентов применялись высокие дозы цитозара, антрациклины. Длительность терапии у 66,7 % (ДИ: 30,0–90,3) детей с ОМЛ составила в среднем 3 месяца, у 33,3 % (ДИ: 9,7–70,0) пациентов — 2 года с учетом поддерживающей терапии по поводу особого типа ОМЛ — острого промиелоцитарного лейкоза.

Основным компонентом лечения пациентов с острым лейкозом является химиотерапия. Цитостатические лекарственные средства, применяемые в рамках протоколов лечения, могут приводить к развитию осложнений со стороны разных органов и систем как в ходе терапии, так и спустя длительное время после окончания лечения. Токсичность, развивающаяся в ходе химиотерапии пациентов с острым лейкозом, как правило, носит острый характер, но может оказывать в дальнейшем влияние на развитие нарушений функций органов и систем организма, приводящих к ограничениям жизнедеятельности и инвалидности у детей с острым лейкозом. У всех (100,0 %, ДИ: 91,2–100,0) пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечались явления

токсичности на терапии острого лейкоза: 1–2-й степени по универсальной шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — у 60,0 % (ДИ: 44,6–73,7), 3-й степени — 5,0 % (ДИ: 1,4–16,5), 4-й степени — 35,0 % (ДИ: 22,1–50,5).

По органам и системам, подвергшимся токсическому воздействию противоопухолевой терапии, пациенты разделились следующим образом: болезни органов пищеварения — у 25 (62,5 %, ДИ: 47,0–75,8) пациентов, болезни нервной системы — у 16 (40,0 %, ДИ: 26,4–55,4), болезни эндокринной системы — у 9 (22,5 %, ДИ: 12,3–37,5), болезни костно-мышечной системы — у 4 (10,0 %, ДИ: 4,0–23,1), болезни мочеполовой системы — у одного (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) пациента. Гематологическая токсичность тяжелой 3–4-й степени отмечалась у 10 (25,0 %, ДИ: 14,2–40,2) пациентов. Следует отметить, что тяжелая нейтропения, развивающаяся во время программного лечения, может приводить к серьезным инфекционным осложнениям, что, в свою очередь, требует коррекции сопроводительной терапии и применения иных методов диагностики и лечения. В нашем исследовании у одного (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) ребенка в период химиотерапевтического лечения была выполнена резекция легкого по причине тяжелых грибковых осложнений.

Краниальное облучение пациентов с острым лейкозом проводится с целью профилактики рецидива со стороны ЦНС. Лучевая терапия в дозе 12 Гр проводится у пациентов с ОЛЛ терапевтической группы «B» в возрасте 10–15 лет, у пациентов терапевтических групп «D» и «F» в возрасте старше трех лет. Кроме того, лучевая терапия проводится у всех пациентов старше года с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе, с дозой в возрасте от одного года до 3 лет — 8 Гр, 3 года и старше — 12 Гр. Большое значение имеет охватывание площадью облучения мозгового отдела черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. У пациентов с ОМЛ краниальное облучение проводится в группе «inv 16» в суммарной облучающей дозе 18 Гр. В связи со сказанным выше, лучевая терапия как агрессивный метод лечения может приводить к возникновению отдаленных осложнений с развитием наруше-

ний функций органов и систем организма, приводящих к ограничению жизнедеятельности и инвалидности у детей с острым лейкозом. В исследуемой группе 2 (5,0 %, ДИ: 1,4–16,5) из 40 пациентов в рамках протокольного лечения получили краниальное облучение.

Анализ сопутствующей патологии, в том числе вследствие противоопухолевого лечения, позволил установить, что сопутствующая патология была представлена: у 15 (37,5 %, ДИ: 24,2–52,9) пациентов ортопедотравматологическими заболеваниями, у 13 (32,5 %, ДИ: 20,1–48,0) — патологией зрения, у 11 (27,5 %, ДИ: 16,1–42,8) — эндокринными заболеваниями, у 10 (25,0 %, ДИ: 14,2–40,2) — патологией системы кровообращения, у 8 (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8) — патологией обмена веществ. Иная сопутствующая патология встречалась в единичных случаях. Следует отметить, что в ряде случаев сопутствующая патология, в том числе вследствие противоопухолевого лечения, была представлена совокупностью нескольких заболеваний.

Было выявлено, что длительная лекарственная терапия цитостатиками и глюкокортикоидами приводила у исследованных пациентов к отдаленным последствиям в виде патологии эндокринной системы, расстройств питания и обмена веществ, а про-

веденное краниальное облучение — к когнитивным и неврологическим нарушениям.

В ходе проведенного клинико-экспертного исследования было установлено, что только среди 32 (80,0 %, ДИ: 65,2–89,5) детей при проведении медико-социальной оценки нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности на момент исследования сохранились нарушения функций кроветворения, обусловленные острым лейкозом или его последствиями (осложнениями), в том числе проведенной специализированной или лучевой терапией: в 17 (42,5 %, ДИ: 28,5–57,8) случаях из них — легкие, в 11 (27,5 %, ДИ: 16,1–42,8) случаях — резко выраженные, в 3 (7,5 %, ДИ: 2,6–19,7) случаях — умеренные. Следует отметить, что у 8 детей (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8) нарушения функций кроветворения отсутствовали или были незначительными. Кроме того, имеющиеся сопутствующие заболевания, последствия (осложнения) острого лейкоза или ассоциированные с его терапией приводили к нарушениям иных функций (таблица 1).

В свою очередь нарушения функций органов и систем организма приводили к заинтересованности (ограничению) различных категорий жизнедеятельности среди 40 (100,0 %, ДИ: 91,2–100,0) детей с острым лейкозом (таблица 2).

Таблица 1 — Функциональные нарушения у детей с острым лейкозом ($n = 40$)

Нарушение функций	Количество		
	абс.	$p, \%$	95ДИ
Кроветворения	32	80,0	65,2–89,5
Статодинамической	4	10,0	3,9–23,0
Сенсорных (зрения)	2	5,0	1,4–16,5
Психических	1	2,5	0,4–12,9
Дыхания	1	2,5	0,4–12,9

Таблица 2 — Удельный вес случаев ограничения категорий жизнедеятельности у детей с острым лейкозом ($n = 40$)

Категория жизнедеятельности	Количество		
	абс.	$p, \%$	95ДИ
Способность к самостоятельному передвижению	19	47,5	32,9–62,5
Способность к самообслуживанию	18	45,0	30,7–60,2
Способность к ведущей возрастной деятельности	17	42,5	28,5–57,8
Способность к обучению	8	20,0	10,5–34,8
Способность к трудовой деятельности	5	12,5	5,5–26,1
Способность к ориентации	2	5,0	1,4–16,5
Способность к общению	2	5,0	1,4–16,5
Способность контролировать свое поведение	1	2,5	0,4–12,9

Наиболее часто у исследуемых лиц ограничивались способность к самостоятельному передвижению (в 47,5 %, ДИ: 32,9–62,5 случаев), способность к самообслуживанию (в 45,0 %, ДИ: 30,7–60,2), способность к ведущей возрастной деятельности (в 42,5 %, ДИ: 28,5–57,8) и способность к обучению (в 20,0 %, ДИ: 10,5–34,8).

В ходе исследования осуществлялась оценка нуждаемости детей с острым лейкозом в ТССР, лечебном питании (диетотерапии), зависимости от медицинского оборудования, манипуляций, медицинского ух-

да, постоянной посторонней помощи и ухода (таблица 3).

В 35,0 % (ДИ: 22,1–50,5) случаев дети с острым лейкозом нуждались в ТССР. Было установлено, что среди 22,5 % (ДИ: 12,3–37,5) из 14 пациентов отмечалась нуждаемость в таких ТССР, как очки (контактные линзы), среди 15,0 % (ДИ: 7,1–29,1) — ортопедическая обувь (стельки). В связи с имеющейся сопутствующей патологией в единичных случаях (по 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9 случаев соответственно) исследуемые дети нуждались в подгузниках, корсете и трости.

Таблица 3 — Нуждаемость детей с острым лейкозом в ТССР, медицинском оборудовании, манипуляциях и уходе, посторонней помощи и уходе, лечебном питании ($n = 40$)

Нуждаемость	Количество		
	абс.	$p, \%$	95ДИ
В ТССР	14	35,0	22,1–50,5
В медицинском оборудовании (манипуляциях)	12	30,0	18,1–45,4
В медицинском уходе	12	30,0	18,1–45,4
В постоянном постороннем уходе	11	27,5	16,1–42,8
В лечебном питании (диетотерапии)	9	22,5	12,3–37,5

Результаты медико-социальной оценки нарушений функций и ограничений жизнедеятельности позволили определить должностную СУЗ у 26 детей (65,0 %, ДИ: 49,5–77,9) на срок: 5 лет — у 61,5 % (ДИ: 42,5–77,6), 2 года — у 19,2 % (ДИ: 8,5–37,9), до достижения 18-летнего возраста — у 15,4 % (ДИ: 6,2–33,5), 1 год — 3,9 % (ДИ: 0,7–18,9).

Заключение. В ходе проведенного исследования было установлено, что у детей с острым лейкозом, находящихся в клинико-гематологической ремиссии и завершивших специализированное лечение, в отдаленном периоде (1,5–13 лет) сохраняются нарушения функций кроветворения (в 80,0 %, ДИ: 65,2–89,5 случаев), а сопутствующие заболевания, обусловленные последствиями основного заболевания или его ле-

чения, приводят к нарушениям статодинамической функции (в 10,0 %, ДИ: 3,9–23,0), сенсорных функций зрения (в 5,0 %, ДИ: 1,4–16,5), психических функций (в 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) и функций дыхания (в 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9), что, в свою очередь, приводит к ограничению способности к самостоятельному передвижению у 47,5 % (ДИ: 32,9–62,5) детей, к самообслуживанию — у 45,0 % (ДИ: 30,7–60,2), к ведущей возрастной деятельности — у 42,5 % (ДИ: 28,5–57,8), к обучению — у 20,0 % (ДИ: 10,5–34,8). Кроме того, нуждаемость в таргетном противоопухолевом препарате иматиниб после завершения специализированного лечения у детей с транскриптом BCR/ABL обуславливала ограничение способности к самообслуживанию у исследуемых лиц.

Список цитированных источников

1. Ромашевская, И. П. Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская ; под ред. О. В. Алейниковой; Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. — Минск : Альтиора-Живые краски, 2015. — 119 с.
2. Климкович, Н. Н. Диагностика и терапия болезней крови у детей : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Климкович ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск : БелМАПО, 2020. — 180 с.

3. Об утверждении Инструкции о порядке освидетельствования (переосвидетельствования) пациентов (инвалидов) при проведении медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь, 9 июня 2021 г., № 77 // ILEX / ООО «ЮрСпектр». — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/174712/#M100001>. — Дата доступа: 18.05.2023.

Medical and social consequences of therapy of acute leukemia in children

Kazakevich D. S.¹, Doroshenko I. T.¹, Borisevich M. V.², Rudkova E. V.², Alferova A. I.¹, Zakharova N. A.¹, Golikova K. V.¹

¹Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, raion derevni Yukhnovka, Republic of Belarus;

²Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, d. Borozhiany, Republic of Belarus

The severity of the disability of the child population with acute leukemia according to the results of repeated assessments (2–5 years after the diagnosis was established) is more than 20.0 %, which indicates the presence of various remote diseases and treatment. The study presents the main health and social features of disability in children with acute leukemia during remission in the state of “hematological norm”. The main types of function’s problems (hematopoiesis, statodynamic, etc.), disability’s impairments (the ability to move independently, to self-service, to the leading age-related activity and to learning) have been identified as factors of children disability due acute leukemia in the longterm period.

Keywords: children, disability, acute leukemia, consequences of therapy.

Поступила 23.06.2023