

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-MB-2008

А.Н. Демиденко¹, Н.Н. Климович², И.П. Ромашевская¹, Е.Ф. Мицура¹,
С.А. Ходулева³, Е.В. Борисова¹, Ю.И. Ярец¹

¹ ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

³ УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

В последние годы наблюдается улучшение общей выживаемости при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей, которая в настоящее время составляет около 80–90%. Это стало возможным с введением в практику современных схем комбинированной химиотерапии, но в то же время, пациенты во время лечения подвержены развитию серьезных осложнений цитостатической терапии [Коркина Ю.С., 2023]. Токсичность может существенно повлиять на проводимое лечение и исход заболевания, так как возникает необходимость в перерывах между введениями цитостатиков, снижение доз или полной отмене химиопрепаратов. Данные литературы показывают, что прерывание терапии, вызванное токсичностью, также может ухудшить результаты лечения [A.Yeoh, 2017].

Проведен анализ структуры и частоты токсических осложнений полихимиотерапии по программе ALL-MB-2008 у 41 ребенка в возрасте от 1 до 18 лет на момент постановки диагноза острого лимфобластного лейкоза из предшественников В клеток, получавших лечение в гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период май 2008 г. – ноябрь 2014 г. Распределение по гендерной принадлежности было равновеликим – 21

мальчик (51%) и 20 девочек (49%). Медиана возраста составила 4,6 лет. У 80,5% (33 ребенка) из всех пациентов диагностирован ВП (common B) иммунофенотип ОЛЛ лимфобластного лейкоза, и у 19,5% (8 детей) ВПВ (пре-B) вариант ОЛЛ. Все дети, получавшие лечение по протоколу ALL-MB-2008 были стратифицированы по группам риска в соответствии с протоколом, где учитывался возраст ребенка на момент постановки диагноза, инициальное количество лейкоцитов в крови, поражение средостения, размеры селезенки, наличие хромосомных аномалий (BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1), а также гематологический ответ на 36-й день терапии. Стандартная группа риска определена у 29 пациентов, что составило 70,7%, промежуточная группа у 11 детей-26,8%. 1 ребенок (2,4%) с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$ получал лечение по программе высокой группы риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (EFS) в группе исследования составила 80,5% (33 ребенка), летальность – 14,6% (6 пациентов), при этом смерть в ремиссии от токсических осложнений составила половину всех случаев летального исхода. Оценка интенсивности побочного действия цитостатической терапии проводилась на этапах индукции, консолидации и поддерживающей химиотерапии с использованием шкалы оценки токсичности согласно протоколу ALL-MB-2008 и Common Toxicity Criteria Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2 пересмотр.

При анализе осложнений терапии ОЛЛ установлено, что наиболее частым побочным эффектом химиотерапевтического лечения является миелосупрессивное действие цитотоксической терапии на гемопоэз. Так гематологическая токсичность на протяжении всего лечения отмечалась у 100% детей.

Анемии 3-4 степени, требующие проведения заместительной терапии, зафиксированы у 36 пациентов (87,8%). При сравнении частоты и тяжести проявления анемии на различных этапах химиотерапии достоверно чаще наблюдалось возникновение анемии тяжелой степени на этапах индукции ($p < 0,0001$) и консолидаций ($p < 0,0001$) по сравнению с этапом поддерживающей терапии. Также статистически значимо чаще наблюдалось снижение гемоглобина у детей на этапе индукционной терапии ($p < 0,001$) по сравнению с этапом консолидации.

Легкие формы тромбоцитопении (1-2 степени) составили чуть более четверти всех случаев (26,8%). Основная доля (60,1%) тромбоцитопении приходилась на 3 степень токсичности и, как правило, сопровождалась геморрагическим синдромом, а также требовала заместительной терапии тромбоцитными компонентами крови. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) по сравнению с другими этапами терапии тромбоцитопения отмечена на этапе индукционной терапии у 33 детей (80,5%), причем тяжелой 3-4 степени у 26 человек (63,4%)

Выраженность нейтропении, в основном, соответствовала тяжелой степени токсичности. Нейтропении 4 степени за весь период лечения наблюдалась у 36 детей (87,7%). На этапе индукции у 35 детей (85,3%) и на этапе консолидаций у 26 пациентов (63,4%) отмечено снижение количества нейтрофилов в периферической крови ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$. На этапе поддерживающей терапии этот показатель зафиксирован у 12 детей (29,3%).

По имеющимся данным, длительность и выраженность нейтропении является важным фактором развития инфекционных осложнений [Vate J., 2009]. Патологическая особенность опухолевых клеток инфильтрировать костный мозг и вытеснять нормальные ростки кроветворения, а также неизбежное действие цитостатической терапии приводит к аплазии кроветворения, что неизбежно приводит к развитию дефекта иммунной системы с нарушением функции нейтрофилов, гуморального и клеточного звена иммунитета. Инфекционные осложнения, как и гематологическая токсичность, наблюдались у всех детей и практически во всех случаях была сопряжена с нейтропенией.

Выводы:

1. При лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-MB-2008 у 100% детей отмечалось развитие гематологической токсичности.

2. Статистически достоверно значимо чаще гематологическая токсичность развивалась на этапах индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с этапом поддерживающей терапии, что закономерно обосновано более интенсивным режимом химиотерапии и более выраженным объемом опухоли в дебюте заболевания и на начальных этапах лечения

3. Проведение современных схем сопроводительной терапии у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2008 позволяет снизить частоту и тяжесть токсических осложнений.

4. Программная полихимиотерапия ALL-MB-2008 является эффективным протоколом лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с управляемым профилем токсичности.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

**«Актуальные вопросы гематологии
в общеврачебной практике»**
(г. Гомель, 12 ноября 2025 г.)

Материалы республиканской
научно-практической конференции
с международным участием

Под общей редакцией
доктора медицинских наук, профессора А.В. Рожко

Гомель
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»
2025