

Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю.

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА БАЛДАРДАГЫ
КУРЧ ЛИМФОБЛАСТТЫК ЛЕЙКОЗДУ КОМПЛЕКСТҮҮ
ДАРЫЛООНУ ЫЛАЙЫКТАШТЫРУУ**

Макимбетов Э.К., Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю.

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

E.K. Makimbetov, A.A. Amankulova, A.Yu. Dulatov

**OPTIMIZATION OF COMPLEX THERAPY FOR
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN
IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

УДК: 616.155.392/085 (575.2)

Курч лимфобласттык лейкоз (КЛЛ) балдар жана өспүрүм куракта кеңири таралган залалдуу оору болуп саналат жана педиатрияда бардык залалдуу оорулардан болжолдуу 25%ды түзөт. Макалада «Москва-Берлин-2008» протоколун колдонуу менен балдардагы КЛЛун дарылоодо жакшыруу аспектилери каралган. Бардыгы 68 бала дарыланган айыккан. Толук клинико-гематологиялык жакшыруу дарылоонун 36-күнүндө стандарттык жана аралык кооптуулук тобундагы 56 (82%) бейтаптарда катталган. Дарылоодон баш тартуу 3 учурда байкалган (4%). Оорунун кайталанышы 6 (8,8%) бейтапта диагноздолгон, алардын ичинен нейрорлейкоз 3 балада (4%) катталган. Башка учурларда сөөк-чучугунун кайталанып оорушу катталган. Дарылоонун фонундагы өтүшүп кетүү өрчүгөндөн улам өлүмгө алып келген жыйынтык 13 (20%) оорулуда болгон. КЛЛ «Москва-Берлин-2008» протоколу боюнча балдардагы КЛЛ дарылоодо жогорку оң таасирди жана салыштырмалуу төмөнкү ууланууну көрсөткөн.

Негизги сөздөр: балдар, курч лимфобласттык лейкоз, кооптуулук тобу, диагностика, дарылоо, оорунун басаңдашы, протокол, талдоо, кайталоо.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым распространённым злокачественным заболеванием в детском и юношеском возрасте и составляет приблизительно 25% от всех злокачественных новообразований в педиатрии. В статье рассмотрены аспекты совершенствования лечения ОЛЛ у детей с использованием протокола «Москва-Берлин-2008». Всего пролечено 68 детей. Полная клинико-гематологическая ремиссия на 36-й день лечения была зарегистрирована у 56 (82%) пациентов в группе стандартного и промежуточного риска. Отказ от лечения наблюдался в 3-х случаях (4%). Рецидивы заболевания были диагностированы у 6 (8,8%) пациентов, из них нейрорлейкоз был диагностирован у 3-х детей (4%). В остальных случаях был зарегистрирован костно-мозговой рецидив. Летальный исход из-за развития осложнений на фоне терапии был

зарегистрирован у 13(20%) больных. Протокол ОЛЛ Москва-Берлин 2008 при лечении ОЛЛ у детей показал высокую эффективность и относительно низкую токсичность.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, группы риска, диагностика, лечение, ремиссия, протокол, анализы, рецидив.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in childhood and youth and accounts for approximately 25% of all malignancies in pediatrics. The article considers aspects of improving the treatment of ALL in children using the "Moscow-Berlin-2008" protocol. A total of 68 children were treated. Complete clinical and hematological remission on the 36th day of treatment was registered in 56 (82%) patients in the standard and intermediate risk groups. Refusal of treatment was observed in 3 cases (4%). Relapses of the disease were diagnosed in 6 (8.8%) patients, of whom neuroleukemia was diagnosed in 3 children (4%). In other cases, a bone marrow relapse was registered. A fatal outcome due to the development of complications during therapy was registered in 13 (20%) patients. The Moscow-Berlin 2008 ALL protocol for the treatment of ALL in children showed high efficacy and relatively low toxicity.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, risk groups, diagnosis, treatment, remission.

Актуальность. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) это опухоль кроветворной системы, которая поражает и взрослых и детей. Во взрослом периоде ОЛЛ зачастую является фатальным заболеванием, в отличие от детей, у которых в последние годы достигнуты впечатляющие успехи. Достигнуто это благодаря интенсификации и стратификации лечения [1]. Чаще дети с ОЛЛ заболевают в возрасте до 5-6 лет. Также отмечено, что мальчики несколько чаще страдают, чем девочки, соотношением по полу 1,3 к 1. Различают иммунофенотипически 2 вида ОЛЛ – В-

клеточный и Т-клеточный. Последний чаще протекает агрессивно, поражает более старший возраст (6-10 лет и старше), а также имеет худший прогноз [2]. Ежегодно в Кыргызстане регистрируется 20-25 детей с ОЛЛ. В последние годы отмечено значительное улучшение выживаемости детей с ОЛЛ, что связано с совершенствованием лечения и проведением сопроводительной, а также поддерживающей терапии. В разных странах мира используются различные режимы и протоколы лечения ОЛЛ. Наиболее известными являются немецкий (БФМ или Берлин-Франкфурт-Мюнстер) и американский (Сент-Джуд) протоколы лечения. Благодаря этим протоколам в развитых странах мира выживаемость детей с ОЛЛ достигла 90% и выше [3,4]. Однако, в большинстве не развитых стран выживаемость детей остается низкой и не превышает 30-40% [6,7]. С 1991 года в странах СНГ (Россия и Беларусь) начал использоваться протокол ОЛЛ Москва-Берлин, который успешно используется в настоящее время в Узбекистане и Армении. Пролечено около 10 тысяч детей с ОЛЛ в общей сложности в 50 клиниках стран СНГ, а пятилетняя выживаемость достигла 80% [8].

Цель исследования - целью нашего исследования явилось совершенствование диагностики и лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Кыргызской Республике путем использования нового протокола Москва-Берлин.

Материал и методы исследования. В сентябре 2015 года между Министерством здравоохранения Кыргызской Республики и Национальным исследовательским центром детской онкологии, гематологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (г.Москва) был заключен Меморандум об участии отделения детской онкологии и гематологии НЦОГ в кооперированном исследовании по лечению ОЛЛ у детей. В исследование были включены были 68 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ с декабря 2015 г. по декабрь 2018 г., получившие лечение по протоколу ОЛЛ Москва-Берлин 2008 в условиях детского онкогематологического отделения Национального центра онкологии и гематологии Минздрава КР. Использованы общеклинические и статистические методы исследования.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ОЛЛ в возрасте до 1 года получали терапию согласно протоколу ALL-MLL Baby, т.е. не по протоколу МБ. В протоколе МБ пациенты в возрасте от 1 до 18 лет получали терапию в зависимости от группы риска. Группа риска определялась инициально и повторно оценивалась на 36 день терапии. Были выделены 3 группы риска: стандартная, промежуточная и высокая. Во

всех группах дети получали индукционную, консолидирующую (закрепляющую) и поддерживающую терапию. Пациенты, подлежащие оценке, оценивали дважды – перед началом индукции и перед началом консолидации 1. У пациентов, находящихся под наблюдением, выбор терапевтического рукава зависел от решения консилиума врачей.

Для части больных в поддерживающей группе (в зависимости от рукава оценки) Было предусмотрено краниальное облучение. Пациенты, подлежащие оценке, оценивались трижды – перед началом индукции, перед началом консолидации 1 и перед началом консолидации 2.

Пациенты с non-T-ALL группы высокого риска получали индукцию, 6 блоков высокодозной терапии, II протокол, краниальное облучение и поддерживающую терапию согласно режиму химиотерапии, для пациентов группы высокого риска ALL-BFM-2000. Пациенты с наличием транслокации t(9;22) (Ph+ALL) получали терапию согласно протоколу EsPhALL с дополнительным введением иматиниба (Гливек). Пациенты с t(4;11) получали терапию согласно ветви высокого риска ALL-BFM-2000 с добавлением ATRA (транс ретиноевой кислоты). Всем больным с отсутствием ремиссии на 36-ой день терапии после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки облигатно была показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). ТКМ проводится за рубежом, так как данная методология в Кыргызстане отсутствует.

Нами показано, что в 36 (52,9%) случаев встречались дети с промежуточной группой риска. В стандартной группе риска находились 29 (42,6%) детей и 3(4,4%) в высокой группе риска. Согласно протоколу, выделение на отдельные группы больных проводилось при поступлении первичном в НЦОГ, затем после цитогенетического и иммунофенотипического исследования на флюорометре. Последняя оценка по времени осуществлялась к концу месяца терапии индукции (т.е. на 36-й день). Основные критерии для выделения по группам риска были следующие моменты – подсчет лейкоцитов при первичном поступлении, пальпация и измерение печени и селезенки, выявление признаков поражения или отсутствия лейкоидов головного мозга по данным МРТ или блостов в ликворограмме, флюорометрия и точное определение иммунофенотипа, выявление хромосомных нарушений, аббераций или транслокаций, состояние ребенка на наличие или отсутствие клинко-гематологической ремиссии на 36-й день лечения.

Были соблюдены определенные критерии для включения больных в лечебный протокол. Они были следующие: дети от 1 до 18 лет, начало индукции после префазы и только после оценки инфекционного статуса, морфологическое подтверждение (пункция костного мозга из 5 точек, а также информированное согласие родителей на проведение диагностических и лечебных процедур (спинномозговые пункции, переливания крови и заменителей, катетеризация центральных и периферических вен).

Около половины детей в процентном отношении были младшего возраста (0 -4 лет или 45,5%). По полу ОЛЛ часто встречался у мальчиков (38 случаев). Соотношение по полу – мальчики/девочки составило 1,3. Увеличение печени и селезенки в виде гепатоспленомегалии отмечали в 90-92% случаев. Цитофлюорометрическое исследование бластных клеток проведено всем 68 пациентам, при этом преобладал В-клеточный вариант – 57 (84%) больных, по сравнению с Т-клеточным вариантом – 11 (16%) случаев. До 2015 года этот вид исследования практически не проводился.

Цитогенетическое исследование проведено 31 (45,5%) ребенку, у 1 ребенка была выявлена хромосомная патология t(9;22) или филадельфийская хромосома.

Данный ребенок получил лечение после достижения первичной ремиссии, начиная со стадии консолидации, по другому протоколу (с Гливеком). Трое больных (4,4%) выбыли из протокола лечения по разным причинам. В основном это были пациенты, покинувшие клинику по собственной инициативе на разных этапах лечения (лечение за границей).

Один ребенок отказался от лечения. Следовательно, полностью анализу были подвергнуты 65 детей.

В группах стандартного и промежуточного риска всем пациентам проводилась предварительная фаза с массивным введением жидкостей (до 3 л на 1 м. кв. в сутки) и дексаметазон пер орально (6 мг/ сутки) в течение 7-10 дней, с постепенным увеличением дозы во избежание острого лизиса опухолевых клеток и профилактики лейкостаза. Лечение сопровождалось антибиотикотерапией (цефтриаксон с амикацином) и профилактикой грибковых инфекций (флуконазол). Далее с 8-го дня проводилась терапия индукция ремиссии – винкристин, Л-аспарагиназа, даунорубин (в соответствующих дозировках). Примерно с 60-го дня лечения или третьей фазой была закрепительная терапия (консолидация 1,2 и 3). Затем поддерживающая терапия в течение 2-х лет метотрексатом и 6-меркаптопурином (пуринетол). Во время терапии поддержки детям, находящимся в ремиссии, проводилась

терапия повторно как в индукции. В конце терапии индукции или на 36-й день проводилось исследование миелограммы и у большинства (n=56, 82%) больных (стандартная и средняя группа риска) была констатирована ремиссия. Необходимо отметить, что более точным является определение ремиссии не по миелограмме, а по уровню минимальной резидуальной болезни. К сожалению, данный метод исследования в Кыргызстане не проводится.

У 1-го (1,4%) пациента была отмечена первично-рефрактерная форма ОЛЛ. Двадцать ребенок полностью закончили протокол лечения. Летальный исход из-за развития осложнений на фоне терапии был зарегистрирован у 13 (20%) больных. Осложнения в 90% случаев были связаны с присоединением тяжелой инфекции. В остальных случаях летальный исход был связан с геморрагическим осложнением – кровоизлиянием в головной мозг или брюшную полость. Рецидивы заболевания были диагностированы 6 (8,8%) пациентов, из них нейрорлейкоз был диагностирован у 3-х детей (4%). В остальных случаях был зарегистрирован костно-мозговой рецидив. По времени возникновения в большинстве случаев (4 из 6) был отмечен ранний рецидив, а в 2 случаях – очень ранний рецидив. На момент завершения протокола 52 пациента из 65 детей живы (80%).

Выводы: Протокол ОЛЛ Москва-Берлин 2008 при лечении острого лимфобластного лейкоза показал высокую эффективность: практически в 82% случаев дети выходили в ремиссию на 36-й день терапии. С 2015 года улучшилась диагностика. Всем детям проводилось иммунофенотипическое и частично цитогенетическое обследование, когда до 2015 года эти обследования не проводились. Очень важным является более тщательное обследование детей для установления диагноза и дальнейшего ведения пациентов. Из осложнений наиболее часто отмечались: агранулоцитоз, инфекции слизистой ротовой полости, грибковые поражения. Необходимо продолжить исследование в данном направлении.

Литература:

1. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., et al. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. // *Anticancer Res.* - 2019. - V.39(9). - P.5203-5207.
2. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва-Берлин. // *Онкогематология.* - 2010. - №1. - С.37-49.
3. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. // *Leukemia.* -

2008. - V. 22(6). - P.1144-1153.
4. Brenner T.L., Evans W.E. Rationale for high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey: Humana Press Inc.; 2003: P.339-356.
 5. Yao H. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia. // Rinsho Ketsueki. - 2019. - V.60(9). - P. 1212-1220.
 6. Halalshah H., Abuirmeileh N., Rihani R., et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Jordan. // Pediatr Blood Cancer. - 2011. - V.57(3). - P.385-91.
 7. Elhasid R., Nirel R., Avigad S., et al. Poorer outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Bedouin population: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster-based Israeli national protocols. // Pediatr Blood Cancer. - 2020. - V. 67(1). - e28024.
 8. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Эффективность протокола ALL-МВ-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. // Терапевтический архив. - 2010. - №7. - С.11-20.
-