

МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ****MEDICAL SCIENCES***Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К.***ЭКОНОМИКАЛЫК ӨНҮГҮҮСҮ ЖОГОРУ ЖАНА ТӨМӨН БОЛГОН
ӨЛКӨЛӨРДӨГҮ КУРЧ ЛИМФОБЛАСТТЫК ЛЕЙКОЗУ БАР БАЛДАРДЫ
ДИАГНОСТИКАЛООДО ЖАНА ДАРЫЛООДО ТЕҢСИЗДИК***Аманкулова А.А., Дулатов А.Ю., Макимбетов Э.К.***НЕРАВЕНСТВА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ
С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В СТРАНАХ
С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ ЭКОНОМИЧЕСКИМ РАЗВИТИЕМ***A.A. Amankulova, A.Yu. Dulatov, E.K. Makimbetov***INEQUALITIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN
WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN COUNTRIES
WITH HIGH AND LOW ECONOMIC DEVELOPMENT**

УДК: 616.155.392.2-092/339.926 (083.131)

Макалада экономикалык өнүгүүсү жогору жана төмөн болгон өлкөлөрдөгү курч лимфобласттык лейкозу (КЛЛ) бар балдарды диагностикалоодо жана дарылоодогу теңсиздиктин заманбап маселелери каралды. Курч лимфобласттык лейкоз көп жайылган балдардын рак оорусу болуп саналат. Бул ооруну дарылоо жыштыгы өнүккөн өлкөлөрдө уулдукка абдан чыдамдуу протоколдорду колдонуу менен 80%дан көбүрөөктү түзөт. Мындай ийгиликке бир канча факторлор негиз болгон, ошондой эле ири биргелешкен клиникалык изилдөөлөр жана оорунун биологиясын жаакшы аңдап билүү кооптуулук факторлорун эсепке алуу менен дарылоону жүргүзүүгө мүмкүнчүлүк түзгөн. Кыргыз Республикасы экономикасы өнүгүп келе жаткан өлкөгө кирет, 2015-жылдан баштап КЛЛ бар балдарга Москва-Берлин (МБ) протоколу боюнча дарылоо жүргүзүлүп келет. Жалпы КЛЛ бар 68 бала дарыланып айыккан жана учурда 77% бала жеңилдеп калды.

Негизги сөздөр: курч лимфобласттык лейкоз, балдар, өлкөлөр, экономика, дарылоо, жашап кетүү, диагностикалоо.

В статье рассмотрены современные проблемы неравенства в диагностике и лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в странах с высоким и низким экономическим развитием. Острый лимфобластный лейкоз является наиболее распространенным детским раком. Частота излечения этого заболевания составляет более

80% в развитых странах, использующих протоколы с очень терпимой токсичностью. Этому успеху способствовало несколько факторов, в том числе проведение крупных совместных клинических исследований и лучшее понимание биологии болезни, позволяющее проводить лечение с учетом факторов риска. Кыргызская Республика относится к странам с неразвитой экономикой, с 2015 года проводится лечение ОЛЛ у детей по протоколу Москва-Берлин (МБ). Всего пролечено 68 детей с ОЛЛ и в настоящее время 77% детей находятся в ремиссии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, страны, экономика, лечение, выживаемость, диагностика.

The article deals with current problems of inequality in the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children in countries with high and low economic development. Acute lymphoblastic leukemia is the most common childhood cancer. The cure rate for this disease is more than 80% in developed countries that use protocols with very tolerable toxicity. Several factors contributed to this success, including major collaborative clinical trials and a better understanding of the biology of the disease, allowing for risk-based treatment. The Kyrgyz Republic is a country with an undeveloped economy. Since 2015, ALL children have been treated under the Moscow-Berlin Protocol (MB). A total of 68 children with ALL have been treated and currently 77% of children are in remission.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, countries, economy, treatment, survival rate, diagnostics.

Актуальность. Картина состояния службы помощи детям с ОЛЛ отличается от страны к стране, но в последнее время во многих странах были достигнуты успехи, и показатели лечения значительно улучшились. Решение таких проблем, как доступ к медицинской помощи, отказ от лечения и токсичность протоколов, а также развитие центров передового опыта имеют решающее значение для дальнейшего совершенствования. Тесное сотрудничество с программами в развитых странах и создание региональных групп сотрудничества позволяют осуществлять риск-ориентированную терапию и более эффективную поддерживающую помощь [1].

Опыт стран с низким уровнем дохода показывает, что структурированный подход к лечению ОЛЛ приводит к улучшению выживаемости. Валовый продукт в расчёте на душу населения определяет уровень экономического развития государства. Все показатели для сопоставимости выражаются в единой валюте – доллар США. Пересчёты из национальных валют в доллары выполняются по рыночным обменным курсам валют. Кыргызстан по оценке ВОЗ находится на 156 месте с показателем 1303 \$ США в год. Для сравнения Таджикистан на 162 месте (1036 \$), Узбекистан на 139 месте (1977\$) и Казахстан на 59 месте (13 650 \$).

Пять стран-членов Ассоциации гематоонкологии Центральной Америки (АНОРСА) использовали адаптированный протокол на основе BFM для лечения ОЛЛ у детей. В протоколе АНОРСА-ALL-2008 пациенты были стратифицированы по возрасту, количеству лейкоцитов, иммунофенотипу, поражению центральной нервной системы, реакции преднизолона на 8-й день и морфологическому ответу костного мозга на индукционную терапию. Пациенты со стандартным риском получали трехкомпонентный режим индукции, фазу реиндукции и поддержание длительной интратекальной терапии. Лица с промежуточным и высоким риском получали, кроме того, даунорубин во время индукционной терапии, фазы консолидации и двух-трех фазные реиндукции, соответственно. С августа 2008 по июль 2012 года было зарегистрировано 1313 пациентов: 353 в стандартной, 548 в промежуточной и 412 в высоких группах риска. Во время индукционной терапии 3,0% пациентов умерли, 2,7% отказались от лечения, 1,1% имели резистентную ОЛЛ и 93,2% достигли морфологической

полной ремиссии. Частота рецидивов при среднем сроке наблюдения 2,1 года составила 15,0%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость, с отказом от участия, рассматриваемым как событие, составили 59,4% и 68,2%, соответственно. У подростков частота рецидивов была достоверно выше ($p = 0,001$) [2].

Разработка онкологических программ в развивающихся странах в соответствии со стандартами, наблюдаемыми в развитых странах с высоким уровнем дохода, недостаточно документирована. Так, в Саудовской Аравии проведен анализ ухода за больными детьми с ОЛЛ в онкологическом центре принцессы Нуры в течение 25 лет. Со временем был достигнут ряд улучшений, включая оптимизацию культуры оказания онкологической помощи, улучшение доступа к медицинской помощи, оптимизацию поддерживающей помощи и совершенствование диагностических и терапевтических возможностей. Результаты оценивались в течение 3 периодов времени (период 1, 1989-2000 гг.; период 2, 2001-2007 гг.; и период 3, 2008-2014 гг.). Эти результаты были сопоставлены с результатами совместных клинических исследований. Из 686 пролеченных пациентов пятилетняя общая выживаемость улучшилась с $74\% \pm 2,7\%$ в период 1 до $89,5\% \pm 2,3\%$ в период 3 ($p < 0,0001$). Среди всех пациентов пятилетняя кумулятивная частота смерти снизилась с 26% в период 1 до 10,5% в период 3 ($p < 0,0001$). Напротив, значительное улучшение всех результатов выживаемости Т-клеток ($p < 0,0001$) наблюдалось в течение длительного времени (с периода 1 по период 3) в результате значительного снижения как токсической смертности ($p = 0,005$), так и смертности от болезней ($p = 0,001$) [3].

Распространенность инфекции вирусом гепатита В (HBV) высока в азиатских странах. Мало что известно об исходе лейкоза у больных, инфицированных HBV, в этих регионах. Поэтому Guruprasad B., и др. (2014) ретроспективно оценивали смертность, снижение интенсивности дозы и продолжительности терапии (интенсивная фаза и поддерживающая фаза) у детей с ОЛЛ, у которых развилась HBV-инфекция. Шестьдесят три пациента со всеми были включены в ретроспективную когорту исследования. Они наблюдались в течение 5 лет. Проспективно исследовали распространенность анти-HBc антител у 105 наивных

педиатрических пациентов с ОЛЛ и отрицательным уровнем HbsAg. У двадцати из 63 пациентов развился гепатит, из которых 10 были отнесены к HBV. Все 10 пациентов с гепатитом ВГВ имели достоверно сниженную интенсивность дозы при проведении поддерживающей терапии со средней задержкой завершения терапии 140 ± 83 дня, а также высокую летальность (40%). В проспективной когорте исследования 39% пациентов с HBsAg-негативным лечением были анти-HBC-позитивными при предъявлении, что, возможно, отражало скрытую HBV-инфекцию. HBV-инфекция представляет собой серьезную проблему для всех пациентов. Поэтому авторы предлагают, чтобы в Индии, помимо скрининга на HBsAg, пациенты с лейкемией также проходили скрининг на анти-HBC. Улучшение охвата населения вакцинацией против гепатита В в рамках всеобщей программы иммунизации и введение теста на нуклеиновую кислоту для донорства крови также должны помочь в решении этой проблемы [4].

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) после начальной терапии является неотъемлемой частью стратификации риска при ОЛЛ. Хотя МОБ определяет глубину ремиссии, ремиссия остается определяемой морфологией. В развитых странах есть возможность выявления МОБ методом морфологии и проточной цитометрии. В США и Канаде имеется крупномасштабное исследование COG ($n=9350$). Морфологический ответ оценивали локально как M1 (<5% лимфобластов; ремиссия), M2 (5-25%) или M3 (>25%). МОБ измеряли централизованно методом проточной цитометрии. В целом, 19,8% пациентов с морфологией M2/M3 имели МОБ <5%, M1 с МОБ $\geq 5\%$ встречался реже в группе B-ALL (0,9%), чем в группе T-ALL (6,9%; $p<0,0001$). В группе B-ALL M1/МОБ $\geq 5\%$ ассоциировалось с лучшей 5-летней выживаемостью без событий, чем M2/МОБ $\geq 5\%$ ($59,1 \pm 6,5\%$ против $39,1 \pm 7,9\%$; $p=0,009$), но уступало M1/МОБ <5% ($87,1 \pm 0,4\%$; $P<0,0001$). Уровень мрд был выше у пациентов с M2/МОБ $\geq 5\%$, чем у пациентов с M1 / МОБ $\geq 5\%$. Пациенты с морфологической ремиссией, но МОБ $\geq 5\%$ имеют исходы, сходные с теми, кто не достиг морфологической ремиссии [5].

Участие в клинических испытаниях, являющихся отличительной чертой детской онкологии, выявляет наиболее успешные компоненты терапии и гарантирует, что все дети получают самое современное лечение. Однако не все дети в равной степени извлекают пользу из этого прогресса [6,7]. Поэтому, в Кыргызстане впервые был использован адаптированный протокол лечения ОЛЛ по рекомендациям немецких и российских ученых – протокол МБ ОЛЛ-2008 г.

Цель исследования. Внедрение протокола Москва-Берлин в клиническую практику лечения ОЛЛ в Кыргызстане.

Материал и методы. В исследование были включены были 68 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ с 2015 по 2018 гг., получившие лечение по протоколу МБ ОЛЛ-2008 в условиях детского онкогематологического отделения Национального центра онкологии и гематологии Минздрава КР. Большая часть пациентов находилась в возрасте 0-4 года (45,5%). По полу ОЛЛ часто встречался у мальчиков (38 случаев). Увеличение печени и селезенки отмечалась в 90-92% случаев. Иммунофенотипирование бластных клеток проведено 68 (100,0%) пациентам, при этом преобладал В-клеточный вариант – 57 (84%) больных, по сравнению с Т-клеточным вариантом – 11 (16%). До 2015 года этот вид исследования практически не проводилось. Цитогенетическое исследование проведено 31 (45,5%) ребенку, у 1 ребенка была выявлена транслокация (9;22). Использованы общеклинические и статистические методы исследования.

Результаты и обсуждение. Распределение детей по регионам было следующим: Бишкек (18 детей или 26,5%), Чуйская область (13 или 19,1%), Ошская область (9 или 13,2%), Джалал-Абадская область (8 или 11,8%), Иссык-Кульская область (11 или 16,2%), Нарынская область (5 или 7,4%), Баткенская и Таласская области (по 2 ребенка или по 2,9%) – рис.1. Относительно небольшое число детей с Юга страны объясняется тем, что в Ошской областной детской больнице имеется отделение детской онкологии и гематологии, где получают лечение дети с ОЛЛ.

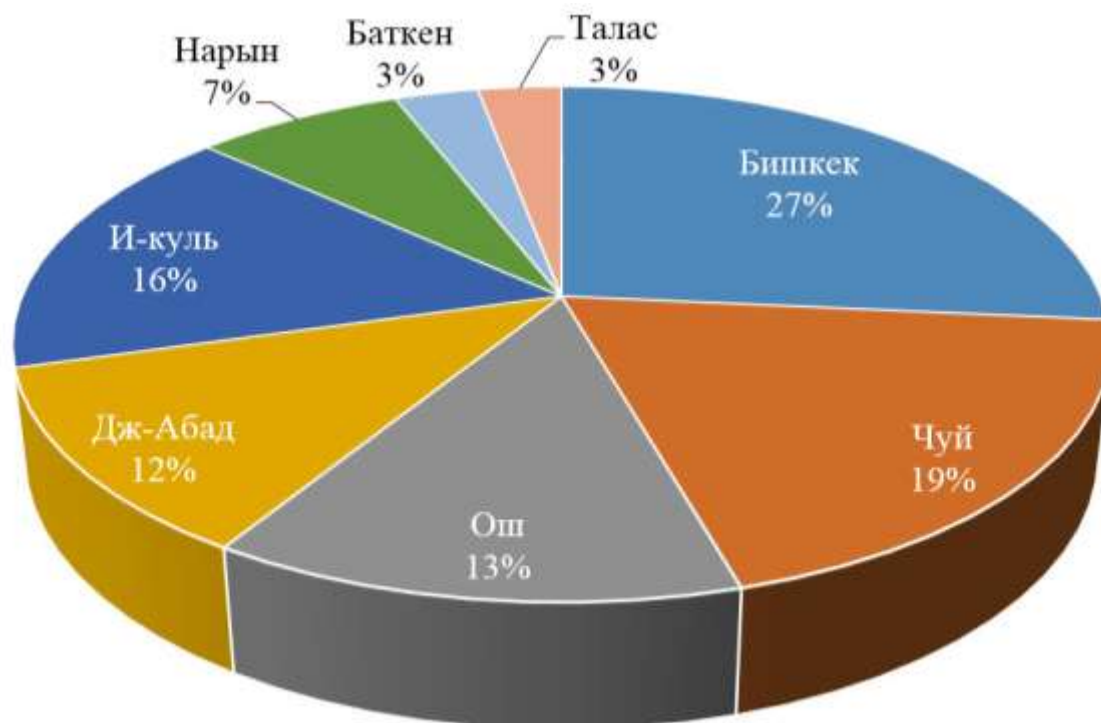


Рис. 1. Распределение детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от региона проживания.

Острые Т-клеточные лимфобластные лейкозы делят на 5 иммунофенотипов: про-Т-, пре-Т-, кортикальные Т-, зрелые $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-клеточные ОЛЛ. Клетки всех пяти иммунофенотипов экспрессируют цитоплазматический CD3. Про-Т-лимфобласты отличаются присутствием CD7, пре-Т-лимфобласты – CD2 и/или CD5. Кортикальные Т-клетки, в отличие от всех остальных, синтезируют CD1a. Зрелые Т-клеточные ОЛЛ классифицируют в зависимости от того, какой вариант Т-клеточного рецептора они несут на своей мембране. Пациентов с Т-клеточным вариантом ОЛЛ было 10. Основную часть составили дети с В-клеточным ОЛЛ – 58, в том числе с В1 (про-В) двое, В2 (общий) 48, В3 (пре-В) 4 и В4 (зрелый) – 2 детей.

В стандартной группе риска находились 29 (42,6%) детей и 3 (4,4%) в высокой группе риска. В 36 (52,9%) случаев встречались дети с промежуточной группой риска. Трое больных (4,4%) выбыли из протокола лечения по разным причинам. Два ребенка уехали за пределы Кыргызстана (Турция и Россия). Один ребенок отказался от лечения по инициативе родителей и родственников. В группах стандартного и промежуточного риска всем пациентам проводилась профазы с массивной гидратацией (до 3 л в сутки) и

дексаметазон в таблетках в течение 7-10 дней. Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. В 12 случаях (17,6%) из-за невозможности приема дексаметазона per os вводили некоторое время внутривенно. Доза дексаметазона в первые дни зависит от общей массы опухоли и конкретной клинической ситуации, и составляет обычно $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ от полной терапевтической дозы препарата. При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза дексаметазона для профилактики синдрома острого лизиса опухоли составляла 0,5-1-1,5 мг/м². В дальнейшем, исходя из клинического ответа (редукция количества лейкоэмических клеток/уменьшение органомегалии), лабораторных параметров (мочевая кислота, креатинин, мочевины, электролиты, фосфат) и диуреза, полная терапевтическая доза дексаметазона была достигнута на 5-6 день от начала терапии. Лечение сопровождалось антибиотикотерапией, профилактикой грибковых инфекций. На втором этапе лечения проводилась индукция ремиссии – винкристин (1,4 мг/м², Л-аспарагиназа 10 тыс. ед/м², даунорубин 30 мг, м². На третьем этапе проводилась терапия консолидации, состоящая из трех циклов

и затем поддерживающая терапия в течение 2-х лет Метотрексатом и 6-меркаптопурином. Во время поддерживающей терапии всем больным, находящимся в ремиссии, проводилась реиндукционная терапия.

Полная клинико-гематологическая ремиссия на 36-й день лечения была зарегистрирована у 53 (77%) пациентов в группе стандартного и промежуточного риска. У 1-го (1,4%) пациента была отмечена первично-рефрактерная форма ОЛЛ. Полностью закончили протокол лечения 11 (16%) пациентов. Летальный исход из-за развития осложнений на фоне терапии был зарегистрирован у 13 (19%) 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 у 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.

Выводы: Этот опыт показывает, что общие международные исследования вполне осуществимы в странах с низким и средним уровнем дохода. Токсические смерти, отказ от лечения и рецидивы остаются основными препятствиями для успешного лечения. Альтернативные стратегии лечения могут оказаться полезными.

Протокол МБ ОЛЛ-2008 показал высокую эффективность. Результаты выживаемости в Кыргызской Республике улучшились. Однако, эти результаты являются предварительными или краткосрочными.

Необходимо длительное наблюдение за выжившими детьми. Тем не менее, можно говорить об определенном прогрессе в лечении детей с ОЛЛ в Кыргызстане, так как в настоящее время живы около 80% детей.

Литература:

1. Abboud M.R., Ghanem K., Muwakkit S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. // *Curr Opin Oncol.* 2014. V.26 (6). P. 650-5.
2. Navarrete M., Rossi E., Brivio E., et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: A lower-middle income countries experience // *Pediatric Blood & Cancer.* 2014. V.61 (5). P. 803-809.
3. Wasil Jastaniah. Improving survival outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 25-year experience from a single center in Saudi Arabia // *Pediatric Blood & Cancer.* 2019. V.66 (11). e27782.
4. Guruprasad B., Kavitha S., Aruna Kumari B.S., et al. Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India.// *Pediatr Blood Cancer.* 2014. V.61 (9). P. 1616-9.
5. Gupta S., Devidas M., Loh M.L., et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group (COG). // *Leukemia.* 2018. V.32 (6). P. 1370-1379.
6. Youssef Madney, Walaa Ahmed, Hader Al Mahalway, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Developing Countries, Barriers Against Better Outcome, Single Center Experience, EGYPT: ALL-091 // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2018. V.18. S. 182.
7. Claudia Sossa, Angela Peña, Sara Jimenez, et al. Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia: ALL-277 // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2018. V.18. S190.