

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 4(36)

2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 19.11.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.
Зак. 295.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор,

председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин
(к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная
(к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская
(к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.,
доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н.,
профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко
(к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала

тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97

http://www.mbp.rcrm.by e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 4(36)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**А.В. Жарикова, О.А. Кривошей**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

Л.В. Жерко, М.В. Белевцев

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицура, Ю.В. Толкачёва

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

Е.А. Ходасевич, В.Л. Краси́льникова

Факоэмульсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

Медико-биологические проблемы**Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G и CYP3A5*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

А.М. Шестиук, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринук

Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

Клиническая медицина**А.Н. Демиденко, Н.Н. Климович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

59

Reviews and problem articles**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

Medical-biological problems**L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

A.E. Silin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G and CYP3A5*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk

Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues

Clinical medicine**A. Demidenko, N. Klimovich, I. Romashevskaya, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая

Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой

65

П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко

Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией

72

О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова

Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района

80

В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Тропашко, К.В. Бронская

Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией

87

А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера

Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста

96

Обмен опытом

Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона

103

Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицура, А.В. Жарикова

Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца

109

Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay

Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma

P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko

Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension

V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova

Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district

V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya

Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera

Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age

Experience exchange

E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina
A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease

L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhenevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova

Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease

УДК 616.155.392.2-006.4-053.2-08:615.9-06
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-59-64

А.Н. Демиденко¹, Н.Н. Климкович²,
И.П. Ромашевская¹, С.А. Ходулева³,
Е.Ф. Мицура¹, Е.В. Борисова¹

ТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-MB-2008

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

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

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

Несмотря на успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, вопрос о токсичности химиотерапевтического лечения остаётся открытым и требует дальнейшего анализа и практических решений для снижения частоты и тяжести осложнений. Проведён анализ структуры и частоты токсических осложнений полихимиотерапии по программе ALL-MB-2008 у 41 ребёнка. Гематологическая токсичность, инфекционная токсичность и гепатотоксичность отмечалась у 100% пациентов за весь период лечения. Статистически значимо чаще токсические осложнения развивались на этапах индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с этапом поддерживающей терапии. Проведение адекватной сопроводительной терапии позволяет нивелировать токсические осложнения и снизить летальность пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, полихимиотерапия, токсичность

Введение

В последние годы наблюдается улучшение общей выживаемости при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей, которая в настоящее время составляет около 80–90 процентов. Это стало возможным с введением в практику современных схем комбинированной химиотерапии, но, в тоже время, пациенты во время лечения подвержены развитию серьёзных осложнений цитостатической терапии [1, 2]. Химиотерапия имеет ряд серьёзных побочных эффектов, таких как инфекции, токсическое повреждение органов, гематологическая токсичность и другие. Большинство препаратов, вызывающих иммуносупрессию и миелосупрессию, повышают риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, которые по-прежнему являются основной причиной смерти у детей с ОЛЛ [3, 4]. Токсичность может существенно повлиять на проводимое лечение и исход заболевания, так как возникает необходимость в перерывах между введениями ци-

тостатиков, снижении доз или полной отмене химиопрепаратов. Данные литературы показывают, что прерывание терапии, вызванное токсичностью, также может ухудшить результаты лечения [3, 5].

Анализ и обсуждение побочных эффектов химиотерапии необходимы для разработки стратегий по их минимизации или их полному устранению.

Цель исследования — провести анализ структуры и частоты токсических осложнений химиотерапии у детей с острым В-клеточным лимфобластным лейкозом.

Материал и методы исследования

В анализ включён 41 ребёнок в возрасте от 1 до 18 лет на момент постановки диагноза острого лимфобластного лейкоза из предшественников В клеток, получавший лечение по протоколу ALL-MB-2008 в гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период с мая 2008-го по ноябрь 2014 года. Из ис-

следования были исключены пациенты с лейкозом Беркитта. Все дети, получавшие лечение по протоколу ALL-MB-2008, были стратифицированы по группам риска в соответствии с протоколом, где учитывались возраст ребёнка на момент постановки диагноза, инициальное количество лейкоцитов в крови, поражение средостения, размеры селезёнки, наличие хромосомных аномалий (BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1), а также гематологический ответ на 36-й день терапии. 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.

Результаты исследования

При анализе токсичности в данной группе детей распределение по гендерной принадлежности было равновеликим — 21 мальчик (51%) и 20 девочек (49%). Медиана возраста составила 4,6 года. У 80,5% (33 ребёнка) пациентов диагностирован ВП

(common B) иммунофенотип ОЛЛ лимфобластного лейкоза, и у 19,5% (8 детей) — ВП (пре-B) вариант ОЛЛ. Стандартная группа риска определена у 29 пациентов, что составило 70,7%, промежуточная группа — у 11 детей (26,8%). 1 ребёнок (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 ребёнка), летальность — 14,6% (6 пациентов), при этом смерть в ремиссии от токсических осложнений составила половину всех случаев летального исхода.

При анализе осложнений терапии ОЛЛ установлено, что наиболее частым побочным эффектом химиотерапевтического лечения является миелосупрессивное действие цитотоксической терапии. Так, гематологическая токсичность на протяжении всего лечения отмечалась у 100% детей (таблица 1).

Анемии 3–4 степени, требующие проведения заместительной терапии, зафиксированы у 36 пациентов (87,8%) (таблица 1). При сравнении частоты и тяжести проявления анемии на различных этапах химиотерапии достоверно чаще наблюдалось возникновение анемии тяжёлой степени на

Таблица 1 — Структура и частота токсических осложнений на фоне лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2008

Нежелательные явления и их частота в группе обследованных	Степени токсичности и частота встречаемости признака в группе осложнений		
	I–II	III	IV
Гематологическая токсичность n=41 (100%)			
Анемия (n=41)	5 (12,2%)	24 (58,5%)	12 (29,3%)
Нейтропения (n=41)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	36 (87,8%)
Тромбоцитопения (n=41)	11 (26,8%)	25 (61,0%)	5 (12,2%)
Гепатотоксичность (n=41)	5 (12,2%)	32 (78,0%)	4 (9,8%)
Гастроинтестинальная токсичность (n=11)	6 (14,6%)	5 (12,2%)	0 (0,0%)
Периферическая нейротоксичность (n=27)	18 (43,9%)	8 (19,5%)	1 (2,4%)
ЦНС токсичность (n=6)	2 (4,9%)	4 (9,75%)	0 (0,0%)
Инфекционные осложнения (n=41)	11 (26,8%)	24 (58,5%)	6 (14,6%)
Аллергические реакции (n=8)	6 (14,6%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)
Стоматит (n=10)	6 (14,6%)	4 (9,8%)	0 (0,0%)
Гипергликемия (n=7)	6 (14,6%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
Тромбоз (n=2)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
Панкреатит (n=4)	0 (0,0%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)

этапах индукции ($p < 0,0001$) и консолидации ($p < 0,0001$) 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 (таблица 2).

Лёгкие 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 тромбоцитами компонентами крови. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) по сравнению с другими этапами терапии тромбоцитопения отмечена на этапе индукционной терапии у 33 детей (80,5%), причём тяжёлой 3–4 степени — у 26 человек (63,4%).

Выраженность нейтропении в основном соответствовала тяжёлой степени токсичности. Нейтропения 4 степени за весь период лечения наблюдалась у 36 детей (87,7%). На этапе индукции у 35 де-

тей (85,3%) и на этапе консолидации 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 [6]. Патологическая особенность опухолевых клеток инфильтрировать костный мозг и вытеснять нормальные ростки кроветворения, а также неизбежное действие цитостатической терапии приводят к аплазии кроветворения, что неизбежно вызывает развитие дефекта иммунной системы с нарушением функции нейтрофилов, гуморального и клеточного звена иммунитета. Инфекционные осложнения, как и гематологическая токсичность, наблюдались у всех детей. Примерно с одинаковой частотой инфекционные эпизоды различной степени тяжести регистрировались на этапах индукционной (31 ребёнок (75,6%)) и консолидирующей (30

Таблица 2 — Частота токсических осложнений на фоне лечения ОЛЛ в зависимости от этапа протокола ALL-MB-2008

Нежелательные явления и их частота в группе обследованных $n=41$	Частота встречаемости признака в зависимости от этапа терапии			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Индукция ремиссии	Консолидация	ПХТ			
Гематологическая токсичность:						
анемия	35 (85,4%)	21 (51,2%)	5 (12,2%)	$>0,001$	$>0,0001$	$>0,0001$
нейтропения	37 (90,2%)	29 (70,7%)	12 (29,3%)	$>0,03$	$>0,0001$	$>0,0001$
тромбоцитопения	33 (80,5%)	13 (31,7%)	4 (9,75%)	$>0,0001$	$>0,0001$	$>0,02$
Гепатотоксичность	23 (56,1%)	27 (65,8%)	14 (34,1%)	0,37	$>0,05$	$>0,004$
Инфекционные осложнения	31 (75,6%)	30 (73,2%)	14 (34,1%)	0,80	$>0,0001$	$>0,0001$
Нейротоксичность:						
периферическая	15 (36,5%)	18 (43,9%)	5 (12,2%)	0,5	$>0,01$	$>0,001$
нейротоксичность						
ЦНС токсичность	2 (4,9%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)	0,65	0,65	0,31
Гастроинтестинальная токсичность	2 (4,9%)	5 (12,2%)	4 (9,75%)	0,24	0,14	0,5
Аллергические реакции	2 (4,9%)	5 (12,2%)	1 (2,4%)	0,25	0,4	$>0,09$
Стоматит	2 (4,9%)	4 (9,75%)	4 (9,75%)	0,40	0,4	1,0

Примечание: p_{1-2} — статистическая значимость между этапами индукции и консолидации; p_{1-3} — статистическая значимость между этапами индукционной терапии и поддерживающей химиотерапии; p_{2-3} — статистическая значимость между этапами консолидации и поддерживающей химиотерапии.

детей (73,2%)) терапии. Достоверной разницы развития инфекционных осложнений в этой группе не выявлено ($p=0,8$). Жизнеугрожающие состояния, обусловленные инфекционным процессом, развились у 6 пациентов: сепсис — у 5 (12,2%) детей, энцефалит — 1 (2,4%) ребёнка; из них только у 1 пациента — на этапе поддерживающей терапии. Летальным исходом закончились 3 (7,3%) инфекционных эпизода в виде сепсиса с развитием полиорганной дисфункции. Другие нозологические варианты инфекций включали в себя пневмонии — 11 детей (26,8%), тяжёлые энтероколиты — 5 детей (12,2%), катетер-ассоциированная инфекция — 2 ребёнка (4,9%), а также фебрильные нейтропении — 25 детей (60,9%), требующие парентеральной комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии. Достоверно чаще инфекционные осложнения наблюдались на этапах индукционной ($p<0,0001$) и консолидирующей ($p<0,0001$) терапии по сравнению с поддерживающим этапом ПХТ.

Гепатотоксичность оценивалась по уровням печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина. Спектр клинических проявлений варьировал от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза и фульминантной печёночной недостаточности. Наиболее сложной проблемой является возможность химиотерапевтического лечения при нарушении белково-синтетической функции печени со снижением уровня альбумина менее 30 г/л и детоксикационной (общий билирубин $>40,0$ мкмоль/л) функции печени. В общем гепатотоксичность различной степени тяжести отмечалась у всех детей на разных этапах терапии.

Тяжёлые гепатиты 3–4 степени наблюдались на этапе индукционной терапии у 18 детей (43,9%), на этапах консолидации — у 23 человек (56,1%), на поддерживающей химиотерапии — у 13 человек (31,7%). Достоверной разницы развития гепатотоксичности на этапах индукции и консолидации не выявлено ($p=0,371$).

Среди лекарственных средств, используемых в стандартных протоколах при лечении ОЛЛ, есть ряд препаратов, обладающих высокой нейротоксичностью. В частности, наиболее выраженным влиянием на нервную систему обладают метотрексат и винкристин [7]. Присоединение неврологических симптомов не только снижает качество жизни ребёнка, но и способствует изменению тактики лечения пациента, что существенно влияет на прогноз основного заболевания. Винкристиновая периферическая полиневропатия представляет собой одно из частых нейротоксических осложнений химиотерапии с частотой возникновения от 30 до 100% [8]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются отдельными расстройствами или сочетанием двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов различной степени выраженности и продолжительности [8]. На этапе индукционной терапии периферическая нейротоксичность наблюдалась у 15 детей (36,5%), при этом тяжёлой степени (3–4 уровень токсичности) — у 6 пациентов (14,6%). На этапе консолидации периферическая нейропатия развивалась у 18 детей (43,9%), в том числе тяжёлой степени — у 6 человек (14,6%). На поддерживающей химиотерапии данное осложнение преимущественно лёгкой степени (1–2 уровень токсичности) наблюдалось у 5 детей (12,2%), что достоверно реже по сравнению с этапами индукционной терапии ($p<0,01$) и консолидации ($p<0,001$).

На особом месте среди осложнений стоит токсическое воздействие системной интратекальной и лучевой терапии на ЦНС. Лейкоэнцефалопатия — характерное и самое частое осложнение после интратекального введения метотрексата [9]. Метотрексатная лейкоэнцефалопатия встречалась в 7,75% случаев (4 ребёнка), характеризовалась судорогами, инсультоподобным синдромом и достоверно чаще наблюдалась на этапах индукционной и консолидирующей терапии (таблица 2).

Одним из специфических системных осложнений противоопухолевого лечения

является токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, которая наиболее часто проявлялась в виде стоматита, диареи и панкреатита. Диарея представляет собой серьёзную проблему, которая затрагивает не только качество жизни, но и является жизнеугрожающим осложнением, приводящим к обезвоживанию и электролитным нарушениям. Кроме этого, развитие диареи значительно увеличивает риск инфекционных осложнений, особенно у детей с нейтропенией. Токсическая энтеропатия развивалась на всех этапах химиотерапии примерно с одинаковой частотой (таблица 2). Частота развития 1–2 степени тяжести энтероколитов составила 14,6% (6 пациентов), 3 степени тяжести — 12,2% (5 детей). Стоматит наблюдался у 10 детей (24,4%). Преобладали лёгкие формы стоматита, наблюдаемые у 6 детей (14,6%). Стоматит 3 степени тяжести зарегистрирован у 4 пациентов (9,8%). Достоверной разницы в развитии мукозита от этапа терапии не выявлено. Панкреатит является более редким и тяжёлым жизнеугрожающим осложнением химиотерапии. У 3 пациентов (7,3%) развился панкреатит 3 степени токсичности, у 1 ребёнка (2,4%) — 4 степени с летальным исходом.

Среди токсических осложнений ПХТ распространённым явлением являются аллергические реакции у пациентов, получающих препараты аспарагиназы. Частота побочных реакций на препараты L-аспарагиназы у пациентов с ОЛЛ варьирует от 10 до 30%, однако может достигать 75% и зависит от формы препарата: при применении пегилированной L-аспарагиназы (ПЕГ-аспарагиназа) аллергические реакции возникают реже — в 2–24% случаев [10]. В нашем случае аллергические проявления выявлены у 8 детей (19,5%), среди них у 6 человек (14,6%) — 1–2 степени токсичности в виде местных реакций. У 2 детей (4,9%) на введение L-аспарагиназы развивалась аллергическая реакция 3 степени в виде отёка Квинке и бронхоспазма.

Тромботические осложнения выявлены у 2 детей (4,9%). У одного ребёнка развился катетер-ассоциированный тромбоз под-

ключичной вены. У второго пациента диагностирован синус-тромбоз сагитального и поперечных синусов головного мозга.

Выводы:

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

2. Статистически значимо чаще токсические осложнения развивались на этапах индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с этапом поддерживающей терапии, что закономерно обосновано более интенсивным режимом химиотерапии и более выраженным объёмом 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. Основной причиной летальности пациентов в ремиссии остаются инфекционные осложнения на фоне нейтропении и иммуносупрессии.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Коркина, Ю.С. Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Медицинский оппонент. — 2023. — №1. — С. 29-32.
2. Ponte di Legno Toxicity Working G: Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia / B.O. Wolthers, T.L. Frandsen, A. Baruchel [et al.] // An observational pontedi legno toxicity working group study. *Lancet Oncology*. — 2017. — Vol. 18, №9. — P. 1238-1248. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2.
3. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. Yeoh, A. Collins, K. Fox [et al.] // *Pediatric Hematology On-*

- cology — 2017. — Vol. 34, №1. — P. 38-42. DOI: 10.1080/08880018.2016.127623.
4. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy / K. Schmiegelow, K. Muller, S.S. Mogensen, [et al.] // F1000Res 6. — 2017. — 444. DOI: 10.12688/f1000research.10768.1.
5. Hough, R. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment) / R. Hough, A. Vora // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2017. — P. 251-258. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
6. Infection-Related Mortality in Children With Malignancy in England and Wales, 2003–2005 / J. Bate, S. Ladhani, M. Sharland // Pediatr Blood Cancer. — 2009. — Vol. 53, №3. — P. 371–374.
7. Pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C. Mullighan // Haematologica. — 2020. — Vol. 105, №11. — P. 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
8. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer / K.L. Bjornard, L.S. Gilchrist // Lancet Child Adolesc Health — 2018, Vol. 2, №10. — P. 744–754.
9. Magnetic resonance imaging of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / M.A. Badr, T.H. Hassan, K.M. El-Gerby [et al.] // Oncol. Lett. — 2013. — Vol. 5, №2. — P. 621–626.
10. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia / N. Hijiya, I.M. van der Sluis // Leuk Lymphoma. — 2016. — Vol. 57, №4. — P. 748-757. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098

**A. Demidenko, N. Klimkovich, I. Romashevskaya,
S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

**TOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY FOR
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN
ACCORDING TO THE ALL-MB-2008 PROTOCOL**

Despite advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children, the toxicity of chemotherapy remains an open question and requires further analysis and practical solutions to reduce the incidence and severity of complications. An analysis of the structure and frequency of toxic complications of polychemotherapy under the ALL-MB-2008 program was conducted in 41 children. Hematological toxicity, infectious toxicity, and hepatotoxicity were observed in 100% of patients throughout the entire treatment period. Toxic complications developed statistically significantly more frequently during the induction and consolidation therapy stages compared to maintenance therapy. Adequate supportive therapy can mitigate toxic complications and reduce mortality in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia.

Key words: *children, acute lymphoblastic leukemia, polychemotherapy, toxicity, supportive therapy*

Поступила 24.09.2025