

*М.А. Скрыльникова*

## **Физическое развитие детей с острым лимфобластным лейкозом в период проведения и после окончания химиотерапии**

*ФГБОУ ВО ГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Резюме.** Цель исследования: изучение изменений физического развития детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в период проведения полихимиотерапии и после ее окончания.

**Материалы и методы.** Проведено исследование историй болезни 38 пациентов с ОЛЛ, средний возраст  $10,7 \pm 3,7$  лет (23 мальчика и 16 девочек). Физическое развитие оценивалось при помощи программы WHO ANTHRO Plus. Показатели Z-оценок длины тела к возрасту (HAZ) и индекса массы тела к возрасту (BAZ) оценивали согласно разработанным ВОЗ нормам роста детей. Сравнение между группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а также медианы и интерквартильного размаха (Me [25; 75]).

**Результаты.** До начала интенсивной терапии (ИТ) среднее значение HAZ составило  $0,52 \pm 0,96$ , среднее значение BAZ –  $0,49 \pm 1,62$ . К окончанию ИТ наблюдалась задержка роста, среднее значение HAZ составило  $-0,11 \pm 1,19$  ( $p=0,018$ ). Выявлено увеличение массы тела, среднее значение BAZ составило  $1,08 \pm 1,35$ . В первые два года после окончания терапии ОЛЛ, дети имели тенденцию к избыточной массе тела и ожирению  $1,51 \pm 1,28$  ( $p < 0,001$ ). Все дети после окончания ПХТ достигли средних для возраста значений длины тела.

**Заключение.** Во время проведения интенсивной терапии ОЛЛ выявлено замедление роста и увеличение доли детей с избытком массы тела и ожирением. По окончании химиотерапии длина тела приближается к средним значениям для соответствующего возраста и пола ребенка, имеется тенденция к увеличению массы тела и индекса массы тела.

**Ключевые слова:** масса тела; длина тела; физическое развитие; дети; избыточная масса тела; ожирение; острый лимфобластный лейкоз.

**Актуальность.** Выживаемость при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей в настоящее время достигает 86–91,8% [1, 2]. Лечение ОЛЛ вступило «в новую эру», когда основное внимание уделяется улучшению долгосрочных эффектов терапии, изучению отдаленных побочных эффектов терапии онкологических и гематологических заболеваний у детей. Дети и взрослые, перенесшие острый лимфобластный лейкоз в детском возрасте, могут столкнуться с разными проблемами, которые угрожают снизить качество их жизни. По результатам разных исследований у большинства детей, завершивших специфическую терапию ОЛЛ, развиваются те или иные поздние побочные эффекты. Нарушение физического развития, сердечно-сосудистые, нейрочувствительные, репродуктивные дисфункции, нефротоксичность, вторые опухоли – вот лишь немногий перечень проблем, с которыми может столкнуться педиатр, детский онколог и специалист узкого профиля [1-4]. Среди этих проблем обсуждается снижение роста во время лечения ОЛЛ, особенно в течение первого года лечения, которое может сохраняться с течением времени, ставя под угрозу окончательный рост пациентов [5]. Лица, перенесшие лейкоз в детском возрасте, подвергаются риску нарушения роста и низкого роста во взрослом возрасте [6]. Важно понимать, является ли этот неблагоприятный исход потенциально обратимым. Доступные данные о росте и конечном росте детей, получавших лечение

от ОЛЛ, противоречивы. Распространенность ожирения среди взрослых, переживших ОЛЛ в детстве, колеблется от 11% до 56% и варьируется в зависимости от метода исследования и характеристик когорты [7]. Целью этого исследования является изучение изменений физического развития детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в период проведения полихимиотерапии и после ее окончания.

**Материал и методы исследования.** Исследование включало 38 детей в возрасте от 3 лет 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев, средний возраст  $10,7 \pm 3,7$  лет (23 мальчика и 16 девочек), у которых был диагностирован ОЛЛ в период с 2011 по 2019 год, и проводились последующие контрольные обследования в течение от 1 месяца до 6 лет 8 месяцев после прекращения терапии. Все пациенты проходили лечение в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО «ВОДКБ №1». Критериями включения пациентов в основную группу являлись: возраст до 18 лет, установленный ранее диагноз «острый лимфобластный лейкоз», период полной ремиссии и окончание терапии ОЛЛ, отсутствие хронической болезни почек. Информированное согласие на проведение исследования получено от каждого законного представителя ребенка.

Средний возраст дебюта заболевания ОЛЛ у детей составил  $5,7 \pm 3,6$  лет. Полихимиотерапия (ПХТ) осуществлялась согласно специально разработанным терапевтическим протоколам: ALL-MB 2015 (25 детей), ALL-BFM 2009 (1 ребенок), ALL-MB 2008 (8 детей), MLL-BABY 2006 (1 ребенок), ALL-BFM 2002 (2 ребенка), ALL-REZ BFM (1 ребенок). ПХТ проводилась согласно основным международным принципам: индукция ремиссии, консолидация ремиссии и поддерживающая терапия. Протоколы групп отличались по интенсивности различных периодов терапии, проведением краниального облучения у некоторых пациентов (12 человек). Общая продолжительность ПХТ в среднем составила  $2,5 \pm 1,1$  лет.

Проанализированы все истории болезни пациентов с ОЛЛ, включенных в исследование, начиная от первой госпитализации (начало ПХТ) до момента их обследования в рамках клинического исследования. Определялись антропометрические показатели: длина и масса тела. Для оценки физического развития использовали Z-оценки (Z-score) длины тела для возраста (HAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программ WHO AntroPlus и WHO Antro. Если Z-score ИМТ для возраста (BAZ) укладывался в интервал от  $-2SD$  до  $+1SD$ , массу тела считали средней; при интервале от  $+1SD$  до  $+2SD$  диагностировали избыток массы тела; больше  $+2SD$  — ожирение; меньше  $-2SD$  — дефицит массы тела.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в операционной среде Windows 2010 Pro с использованием пакета программ Microsoft Office Excel и Statistica 6,0. Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели в исследуемых группах выражали в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а также медианы и интерквартильного размаха ( $Me[25; 75]$ ).

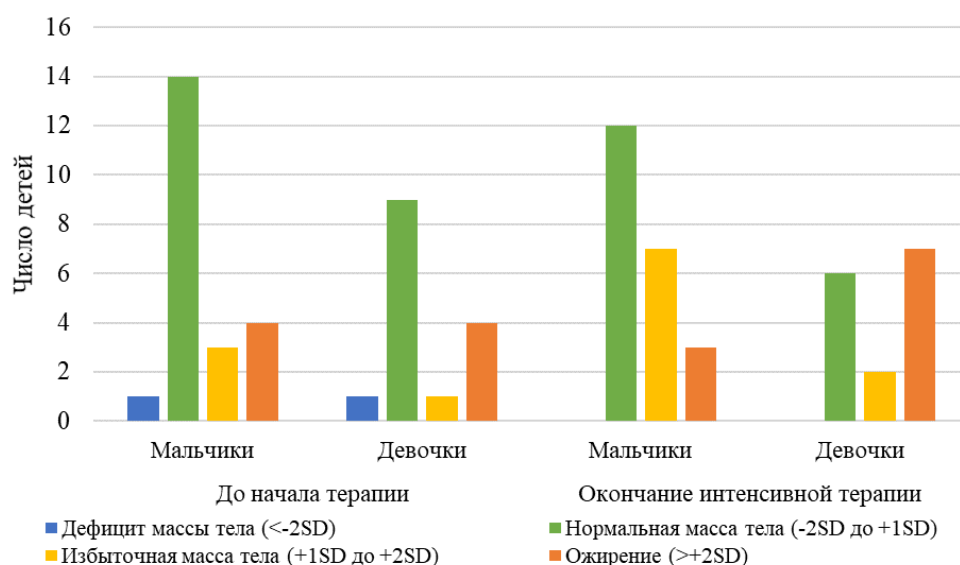
**Полученные результаты и их обсуждение.** Антропометрические показатели изучены от начала терапии до момента исследования. В отношении роста прослеживалось замедление темпов во время интенсивной части специфической терапии, и возвращение к изначальным показателям к окончанию ПХТ. Z-оценки ИМТ увеличивались к окончанию интенсивной терапии, но без статистической достоверности (таблица 1).

**Таблица 1 – Физическое развитие детей с ОЛЛ в разные периоды терапии**

| Срок наблюдения                        | Z-оценки длины тела (HAZ)                  | Z-оценки ИМТ (BAZ)                      |
|--|--|---|
| До начала терапии                      | 0,54±0,96<br>0,41 [-0,1; 1,27]             | 0,49±1,62<br>0,51 [-0,68; 1,66]         |
| Окончание интенсивной терапии          | -0,1±1,19*<br>-0,37 [-0,83; 0,77]; p=0,018 | 1,08±1,35<br>1,01 [0,14; 1,96]; p=0,116 |
| Через 6 месяцев поддерживающей терапии | 0,08±0,97<br>0,09 [-0,64; 0,9]; p=0,086    | 0,84±1,19<br>0,62 [0,1; 1,77]; p=0,455  |
| Через год поддерживающей терапии       | 0,3±0,86<br>0,36 [-0,27; 0,9]; p=0,292     | 1,01±1,18<br>0,82 [0,26; 1,92]; p=0,156 |
| Окончание ПХТ                          | 0,43±0,9<br>0,49 [-0,16; 0,87]; p=0,684    | 0,97±1,15<br>0,98 [0,11; 1,29]; p=0,144 |

Примечание: \* - достоверные различия по сравнению с Z-оценками до начала терапии по критерию Манна-Уитни

До начала полихимиотерапии среднее значение BAZ у девочек (0,62±1,90) было ниже, чем у мальчиков (0,40±1,43). У одного мальчика и одной девочки выявлен дефицит массы тела (5,41%), избыточная масса тела — у 3 мальчиков и одной девочки (10,81%), ожирение — у 4 мальчиков и 4 девочек (21,62%). После окончания интенсивной терапии выявлено увеличение массы тела, но без статистически значимых различий (p=0,116). Дефицита массы тела не выявлено (0%), избыточная масса тела — у 7 мальчиков и 2 девочек (24,32%), ожирение — у 3 мальчиков и 7 девочек (27,03%) (рисунок).



**Рис. Z-оценки ИМТ (BAZ) у детей с ОЛЛ до и после интенсивной терапии**

Дети с ОЛЛ после ПХТ были разделены на 3 группы по времени прошедшему от окончания терапии до момента исследования: 1-я группа со сроком от 2 недель до 2 лет от завершения терапии; 2-я группа со сроком от 2 до 4 лет после окончания терапии и 3-я группа со сроком от 4 до 6,5 лет с момента окончания терапии. Антропометрические показатели, вышеуказанных групп представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Физическое развитие детей с ОЛЛ после окончания терапии**

| Показатели                | Период после окончания терапии           |                                  |                                    |
|---------------------------|--|----------------------------------|------------------------------------|
|                           | от 2 недель до 2 лет (n=15)              | от 2 до 4 лет (n=12)             | от 4 до 6,5 лет (n=11)             |
| Возраст                   | 9,09±3,78<br>7,91 [6,57; 10,99]          | 10,74±3,89<br>9,09 [8,07; 12,33] | 12,64±2,63<br>12,29 [10,64; 13,52] |
| Z-оценки длины тела (HAZ) | 0,41±1,08<br>0,71 [-0,38; 1,05]          | 0,46±1,07<br>0,47 [-0,29; 1,03]  | 0,5±1,39<br>0,67 [-0,17; 1,22]     |
| Z-оценки ИМТ (BAZ)        | 1,51±1,28*<br>1,49 [0,81; 2,63]; p<0,001 | 0,53±0,8<br>0,31 [-0,18; 1,35]   | 0,73±1,17<br>1,21 [-0,2; 1,62]     |

Примечание: \* - достоверные различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

В первые два года после окончания терапии ОЛЛ, дети имеют тенденцию к избыточной массе тела и ожирению (p<0,001). Все дети после окончания ПХТ достигли нормальных показателей длины тела.

Мы изучили изменения физического развития детей в различные периоды специфической терапии острого лимфобластного лейкоза и после ее окончания. Физическое развитие детей, перенесших острый лимфобластный лейкоз, претерпевает изменения. Наши результаты показывают замедление роста и увеличение индекса массы тела детей в период проведения интенсивной части протокола с последующей нормализацией показателей к окончанию специфической терапии. После окончания поликомпонентной химиотерапии показатели роста не отличались от показателей роста здоровых детей. Результаты исследования подтверждают ранее опубликованные данные [8-10]. Согласно исследованиям, медиана Z-показателей ИМТ начинает увеличиваться во время индукционной терапии и остается повышенной после завершения химиотерапии [10]. Медиана Z-показателей роста снизилась во время терапии, а затем улучшилась в период без терапии [10]. Suenobu S и соавт. (2020) определили снижение Z-показателей роста к окончанию интенсивной терапии и восстановление в конце лечения, что согласуется с нашим исследованием [11]. Однако, есть работы, которые показали, что взрослые, перенесшие рак в детском возрасте, имеют повышенный риск низкого роста во взрослой жизни [12]. Исследование Целовальниковой Т.Ю. и соавт. (2016) показало, что лечение ОЛЛ в детском возрасте способствует снижению конечного роста [13].

**Выводы.** Дети, перенесшие ОЛЛ, в первые два года после окончания терапии ОЛЛ, имеют тенденцию к избыточной массе тела и ожирению, у них выявлены значительно более высокие ИМТ, чем дети того же возраста и пола в здоровой популяции. Полученные результаты сопоставимы с результатами исследований других авторов, демонстрирующих, что избыточная масса тела и ожирение распространено

среди детей, перенесших ОЛЛ [9,10, 14]. Наиболее убедительные доказательства повышенного риска ожирения у детей, перенесших ОЛЛ, были получены у детей, которые закончили лечение менее 5 лет назад [9]. Многие дети с ОЛЛ набирают вес во время терапии и не могут вернуться к нормальному весу после завершения лечения [14].

#### *Литература / References.*

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 119-129. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.

2. Валиев Т.Т. Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP) // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2022. – Т. 9, № 4. – С. 125-128. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-125-128

3. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений // Современная онкология. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 55-60. doi: 10.26442/1815-1434\_2016.1.55-60

4. Viana M.B., Vilela V.I. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review // Pediatric blood & cancer. – 2008. – V. 50, № S2. – С. 509–516. doi: 10.1002/pbc.21396.

5. Bruzzi P., Bigi E., Predieri B., Bonvicini F., Cenciarelli V., Felici F. et al. Long-term effects on growth, development, and metabolism of ALL treatment in childhood // Expert Review of Endocrinology & Metabolism – 2019. – V. 14, № 1. – С. 49-61. doi: 10.1080/17446651.2019.1561271.

6. Argüelles Barrios V., Pozo J., Muñoz M.T., Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – V. 85, № 11. – С. 4087–4092. doi: 10.1210/jcem.85.11.6943

7. Rogers P.C., Meacham L.R., Oeffinger K.C., et al. Obesity in pediatric oncology // Pediatric blood & cancer. – 2005. – V. 45, № 7. – С. 881–891. doi: 10.1002/pbc.20451

8. Bruzzi P., Predieri B., Corrias A., Marsciani A., Street M.E., Rossidivita A. et al. Final height and body mass index in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiotherapy: a retrospective longitudinal multicenter Italian study // BMC Pediatrics. – 2014. – V. 14, № 236. – С. 1-9. doi: 10.1186/1471-2431-14-236.

9. Zhang F.F., Kelly M.J., Saltzman E., Must A., Roberts S.B., Parsons S.K. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis // Pediatrics. – 2014. – V. 133, № 3. – С.2631-2644. doi: 10.1542/peds.2013-3332.

10. Browne E.K., Zhou Y., Chemaitilly W., Panetta J.C., Ness K.K., Kaste S.C et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia // Cancer. – 2018. – V. 124, № 21. – С. 4248-4259. doi: 10.1002/cncr.31736.

11. Suenobu S., Goto H., Hirano N., Sonoda T., Izumi T., Ihara K. Early Recovery of Height Velocity in Prepubertal Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated by a Short Intensive Phase Without Cranial Radiation Therapy // Journal of pediatric hematology/oncology. – 2020. – V. 42, № 4. – С. 271-274. doi: 10.1097/MPH.0000000000001695.

12. Chow E.J., Friedman D.L., Yasui Y., Whitton J.A., Stovall M., Robison L.L. et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // The Journal of pediatrics. – 2007. – V. 150, № 4. – С. 370-375. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.036.

13. Целовальникова Т. Ю., Павлова М. Г., Зилов А. В. и др. Нарушения роста после лечения острого лимфобластного лейкоза в детстве // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 817-

821.

14. Love E., Schneiderman J.E., Stephens D., Lee S., Barron M., Tsangaris E. et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). // *Pediatric blood & cancer*. – 2011. – V. 57, № 7. – С. 1204-1209. doi: 10.1002/pbc.23010.

*Abstract.*

*M.A. Skrylnikova*

**PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN  
WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING AND AFTER CHEMOTHERAPY**

*Voronezh State Medical University*

**Objective.** The aim of this research was to study changes in the physical development over time from the moment of diagnosis to 6.5 years after its completion in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Materials and Methods.** A study of the medical histories of 38 patients with ALL, with an average age of  $10.7 \pm 3.7$  years (23 boys and 16 girls), was conducted. Physical development was assessed using the WHO ANTHROPlus program. Z-scores for height-for-age (HAZ) and body mass index-for-age (BAZ) were evaluated according to the WHO growth standards for children. Group comparisons were conducted using the Mann-Whitney U test. The results were presented as the mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ), as well as the median and interquartile range (Me [25; 75]).

**Results.** Before the start of intensive therapy (IT), the mean HAZ value was  $0.52 \pm 0.96$ , and the mean BAZ value was  $0.49 \pm 1.62$ . At the end of IT, there was a growth delay, with a mean HAZ value of  $-0.11 \pm 1.19$  ( $p=0.018$ ). An increase in body weight was observed, with a mean BAZ value of  $1.08 \pm 1.35$  (without significant significance). In the first two years after the completion of ALL therapy, children tended to have excess body weight and obesity  $1.51 \pm 1.28$  ( $p<0.001$ ). All children achieved normal growth parameters after completing post-therapy follow-up.

**Conclusion.** During intensive ALL therapy, growth retardation and an increase in the proportion of children with excess body weight and obesity were observed. After completing specialized therapy, anthropometric indicators normalize, although there is a tendency for an increase in body weight relative to height.

**Keywords:** body weight; body length; physical development; children; overweight; obesity; acute lymphoblastic leukemia.

**Сведения об авторах:** Скрыльникова Мария Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; [marilazareva5@mail.ru](mailto:marilazareva5@mail.ru);

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор благодарит Михаила Леонидовича Жидкова, главного врача бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1» и Наталью Борисовну Юдину, заведующую онкогематологическим отделением химиотерапии, за помощь в проведении исследования.