

© Логинова Н.В., Непокульчицкая Н.В., 2010

Н.В. Логинова, Н.В. Непокульчицкая

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Изучены истории болезней 91 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находившихся на лечении в МДГКБ г. Москвы в период 2008–2009 гг. Лечение проводилось согласно протоколу ALL-MB-2008. Оценивали жалобы, клинические данные, биохимические показатели крови и данные УЗИ органов брюшной полости. Установлено, что поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с ОЛЛ обусловлено длительным применением высоких доз глюкокортикоидных гормонов. Наибольшая частота поражения ЖКТ отмечается в период индукции и менее выражена в периоде консолидации. Сформулированы факторы риска развития осложнений со стороны ЖКТ у данной категории детей и мероприятия по вторичной профилактике.

Ключевые слова: дети и подростки, острый лимфобластный лейкоз, желудочно-кишечный тракт, факторы риска, профилактика.

Authors analyzed cases history of 91 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) aged 1–15 years, hospitalized in Morozov Moscow children hospital in period of 2008–2009, received chemotherapy according to ALL-MB-2008 protocol. Such parameters as symptoms, clinical signs, biochemical markers and data of abdominal US were analyzed. Examination showed that lesion of gastrointestinal tract (GIT) in patients with ALL was due to prolonged high-dose corticosteroids therapy. Most incidence of GIT lesion signs occurred in period of induction and it reduced in period of consolidation. Authors determined risk factors of gastrointestinal complications in this category of patients and suggested measures of secondary prophylaxis.

Key words: children, adolescents, acute lymphoblastic leukemia, gastrointestinal tract, risk factors, prophylaxis.

За последние десятилетия достигнут прогресс в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако, несмотря на успехи, возникает ряд проблем, связанных с токсическим действием лекарственных средств, в частности, с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и поджелудочной железы. Некоторые работы посвящены лекарственному токсическому поражению печени и гепатобилиарной системы [1–4]. Кроме того, имеются сообщения о наличии у таких детей дисбактериоза кишечника [5], поражении поджелудочной железы [6, 7], воспалительных процессов в полости рта [8]. Встречаются также единичные сообщения о манифестирующих гастроинтестинальных поражениях [9]. Тем не менее, до сих пор не проанализирована частота выявления симптомов поражения ЖКТ и их корреляция с этапами лечения детей с ОЛЛ.

В связи с этим нами была поставлена цель – проанализировать частоту поражения ЖКТ, печени и поджелудочной железы и оценить возможность внесения коррективов в алгоритм лечения таких детей на разных этапах лечения ОЛЛ, а также возможность профилактики осложнений. Для этого необходимо было решить следующие задачи: 1) выявить локализацию и частоту поражения ЖКТ, печени и поджелудочной железы у детей, больных ОЛЛ; 2) проанализировать клинические и лабораторные данные детей, больных ОЛЛ на разных этапах лечения; 3) исследовать зависимость поражения ЖКТ, печени и поджелудочной железы от принимаемых по протоколу ALL-MB-2008 препаратов.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами были изучены истории болезней 91 ребенка (44 девочки

Контактная информация:

Непокульчицкая Наталья Вадимовна – к.м.н., врач-гематолог Морозовской городской детской клинической больницы

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (499) 764-56-79, E-mail: grasshopper_095@mail.ru

Статья поступила 4.03.10, принята к печати 26.01.11.

и 47 мальчиков) в возрасте от 1 до 15 лет, больных ОЛЛ, находившихся на лечении в 14-м гематологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) г. Москвы в период с января 2008 г. по ноябрь 2009 г. (основная группа). Терапия проводилась по протоколу ALL-MB-2008: в период индукции ремиссии использовались дексаметазон (DEXA; 6 мг/м²/сут per os), винкристин (внутривенно струйно), рубомицин (внутривенно капельно) и интратекально метотрексат (MTX), цитарабин (ARA-C), DEXA; по достижению клинико-гематологической ремиссии к 36-му дню в группах стандартного и промежуточного риска проводилась консолидация с применением L-аспарагиназы, MTX и пуринола с периодами реиндукции (включающими введение DEXA per os и интратекально) на 85–96-е, 141–153-и и 197–207-е сутки и с дальнейшей поддерживающей терапией.

Для группы сравнения были взяты 12 детей (12 мальчиков в возрасте от 1,5 до 16 лет), находящихся на лечении в МДГКБ в период с 2006 по 2009 гг. по поводу нефротического синдрома на фоне различной патологии почек. Всем им была проведена терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг в 2–4 приема до достижения постоянной ремиссии, что эквивалентно дозе DEXA в лечении детей с ОЛЛ.

Для изучения частоты поражения ЖКТ, печени и поджелудочной железы оценивали клинические данные: наличие диареи, запоров, рвоты, вздутия живота, жалобы на абдоминальные боли, пальпаторное изменение границ печени и боли при пальпации живота, а также биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, прямой и непрямо билирубин, общий белок, альбумин, амилаза), параметры коагулограммы и данные УЗИ органов брюшной полости. Результаты были обработаны с помощью программ SPSS 11,5 и Excel 2007. Основная группа соответствует выборочной совокупности, отобранной гнездовым способом. Полученные результаты входили в диапазон доверительных границ. Достоверность полученных результатов была оценена с помощью коэффициента ошибки репрезентативности.

Результаты и их обсуждение

Анализ жалоб больных ОЛЛ до лечения показал, что 21,6% детей с ОЛЛ беспокоила диспепсия. Результаты оценки жалоб в этот период при ретроспективном анализе представлены на рис. 1.

На рис. 1 видно, что наибольшее количество жалоб у детей, больных ОЛЛ, при поступлении в стационар приходится на абдоминальные боли, что в 5,5 раз чаще, чем наличие диареи, запоров и вздутия живота. Наличие жалоб на абдоминальные боли может быть связано с инициальным поражением органов брюшной полости. Полученные нами данные сопоставимы с данными Т. Robazzi и соавт. [9], которые отмечали до лечения у детей, больных ОЛЛ, наличие абдоминаль-

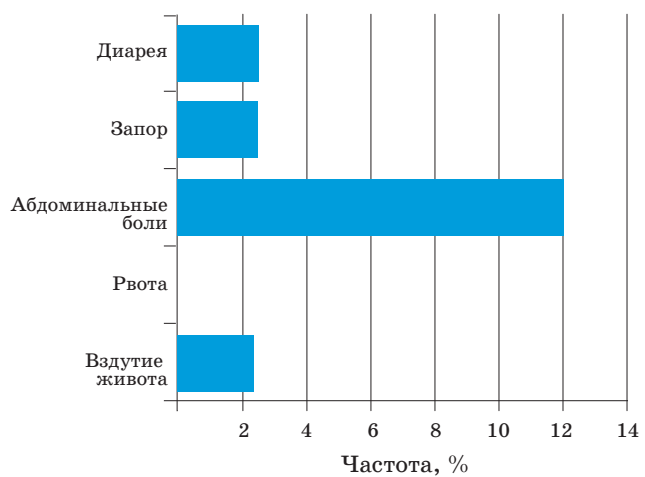


Рис. 1. Частота встречаемости жалоб до лечения ОЛЛ.

ных болей в 19,5%, рвоты и тошноты – в 14,9%, запоров – в 5%, вздутия живота – в 18,5%, диареи – в 3,6% случаев.

При поступлении у всех детей с ОЛЛ по данным УЗИ было отмечено увеличение размеров печени (в передне-заднем размере в среднем на $\frac{1}{3}$) и у 93,4% – увеличение значения суммы линейных размеров поджелудочной железы натошак в среднем более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Изменения размеров печени связаны с лейкоэмической инфильтрацией, а изменения размеров и структуры поджелудочной железы могут носить реактивный характер.

В период индукции ремиссии количество детей, предъявляющих жалобы на диспепсию, составляло 37,3% ($p < 0,05$). На рис. 2 видно, что появились жалобы на рвоту и увеличилось количество других жалоб. Это может свидетельствовать о том, что в период индукции ремиссии произошло изменение функциональной активности ЖКТ под влиянием гормональной терапии в сочетании с мощной химиотерапией (рвота, вздутие живота, изменения характера стула, абдоминальные

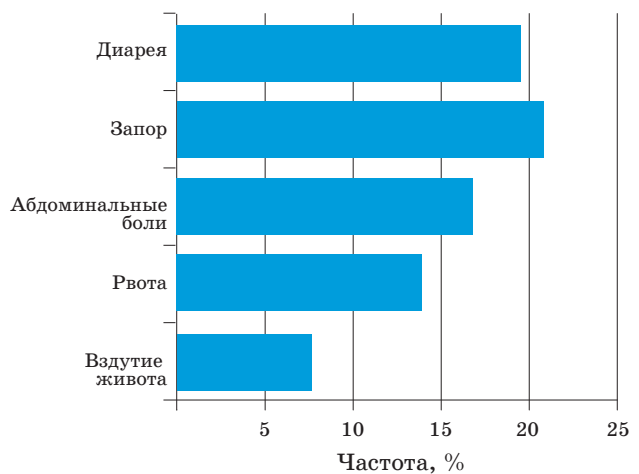


Рис. 2. Частота встречаемости жалоб в период индукции ремиссии.

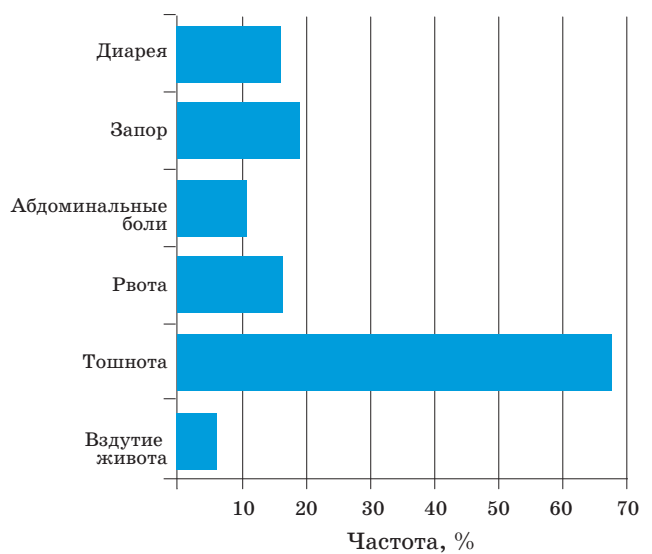


Рис. 3. Частота встречаемости жалоб в период консолидации.

боли), в связи с чем повышается риск развития стероидных гастритов. Запоры в данный период лечения обусловлены винкристиновой полинейропатией.

В период консолидации общее количество детей, предъявляющих данные жалобы, не изменилось, но число жалоб уменьшилось (рис. 3). Полученные данные показывают, что в период консолидации принципиально структура жалоб не изменилась, но отмечается уменьшение жалоб на абдоминальные боли и вздутие живота (что может быть связано со специфическим действием глюкокортикоидов и их отсутствием в практике лечения в период консолидации). В период консолидации наибольшей проблемой в самочувствии больных является тошнота, связанная с приемом пуринала. Но дать истинную оценку частоте тошноты и рвоты не представляется возможным, т.к. большинству детей профилактически назначается противорвотное средство – селективный блокатор серотониновых 5-НТ₃-рецепторов – ондансетрон (латран).

При проведении лечения количество детей с повышенной активностью цитолитических ферментов печени увеличилось (рис. 4). Особенно существенно скачкообразно это происходило на 1-й неделе индукции ремиссии – на 51,2% ($p < 0,05$).

При этом оценка динамики изменения активности АЛТ и АСТ также показала, что к 8-му дню от начала лечения происходило существенное возрастание активности АЛТ и АСТ, которое продолжалось на протяжении всего периода индукции ремиссии (рис. 5). В периоды реиндукции и консолидации мы отмечаем более низкие значения активности ферментов, что можно объяснить длительностью приема высоких доз ДЕХА (29 дней на

индукции и 10 дней на реиндукции), его влиянием на углеводный обмен, способностью повышать синтез аминотрансфераз, приводящих к активации глюконеогенеза.

До лечения у 14,3% ($p < 0,05$) детей с ОЛЛ было выявлено снижение уровня альбумина в среднем до 35,8 г/л, в период индукции ремиссии у 1/4 детей уровень альбумина был снижен в среднем до 36,3 г/л, в периоды консолидации у половины детей уровень альбумина колебался в диапазоне 29–37 г/л с незначительной тенденцией к увеличению в реиндукции, что может свидетельствовать о недостаточности синтетической функции печени, алиментарного поступления белков и действию L-аспарагиназы (подавление синтеза белка не только в опухолевых, но и в нормальных клетках).

Анализ результатов изменения уровня амилазы показал, что к 8-му дню индукции ремиссии он увеличился у 4,1% детей ($p < 0,05$) и в среднем составил 335,3 Ед/л, а в период консолидации не было отмечено заметной тенденции к его увели-

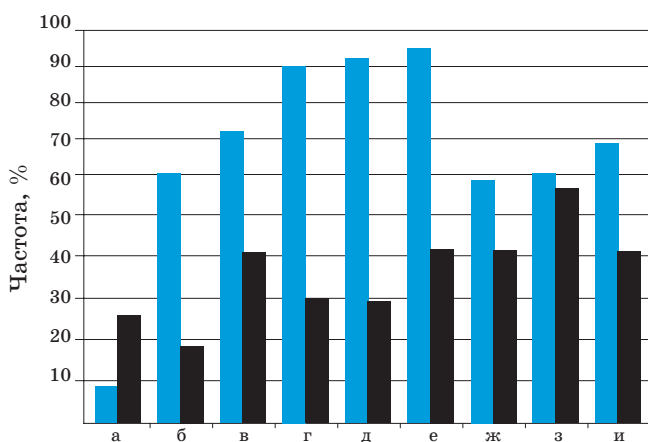


Рис. 4. Динамика количества случаев повышения активности цитолитических ферментов печени до лечения, в периоды индукции ремиссии и реиндукции.

Здесь и на рис. 5: а – до лечения, б – 8-й день, в – 15-й день, г – 22-й день, д – 29-й день, е – 36-й день, ж – реиндукция I, з – реиндукция II, и – реиндукция III; 1-й столбик – АЛТ, 2-й столбик – АСТ.

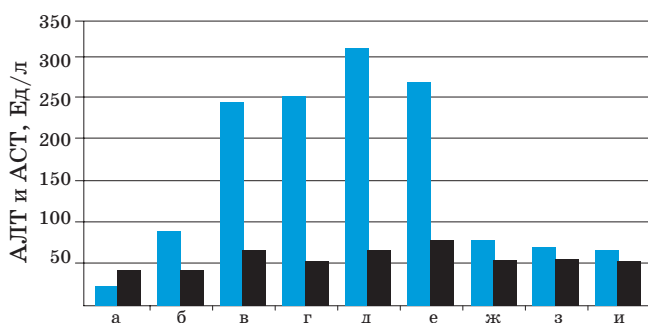


Рис. 5. Динамика среднего значения активности цитолитических ферментов печени до лечения, в периоды индукции ремиссии и реиндукции.

чению. При этом у 3 детей возникла клиническая картина острого панкреатита на фоне приема L-аспарагиназы.

При анализе данных, полученных в группе сравнения, на фоне гормональной терапии, длившейся в среднем около 1–1,5 месяцев, были выявлены явления холестаза (4 детей), диспепсии (один ребенок), которые в процессе лечения купировались. Показатели АЛТ и АСТ через 3 недели лечения по сравнению с цифрами при поступлении были повышены у 25 и 8,3% детей ($p < 0,05$) соответственно. Среднее значение их активности составляло: АЛТ – 51,1 Ед/л, АСТ – 33,6 Ед/л. Предположительно, различие в количестве детей с высокими значениями АЛТ и АСТ и в средних значениях активности цитолитических ферментов в группе сравнения и основной группе может быть связано с более выраженной глюкокортикоидной активностью ДЕХА по сравнению с преднизолоном за счет фторирования кольца В и дополнительного радикала у атома С-16 кольца D у 9 α -фторпроизводного, которым является ДЕХА [10]. Однако даже небольшие изменения аминотрансфераз могут говорить о системном действии гормональной терапии.

Среди детей основной группы нами была выделена группа из 20 человек, которым потребовалась консультация гастроэнтеролога. У детей были клинические проявления дискинезии желчных путей (приступообразные колющие или постоянные давящие боли, в ряде случаев чувство распирания и тяжести в правом подреберье, пузырьные симптомы, горечь во рту, изменение характера стула, наличие взвеси в просвете желчного пузыря по данным УЗИ), у 4 – токсического гепатита (недомогание, субиктеричность склер, нарушение стула, повышение активности АЛТ, АСТ, билирубина, снижение уровня факторов свертывания и альбумина, увеличение размеров и изменение структуры печени по данным УЗИ), у одного – портальная гипертензия на фоне тромбоза, у одного – септические очаги в печени, у 5 – энтеропатия на фоне септического состояния, у одного – колит и кровавый стул, у 3 – гастродуоденит, у одного – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Основная часть из них (13 человек) нуждалась в осмотре гастроэнтеролога в первые 3 недели индукции ремиссии. Назначенная терапия (диета, ферменты, желчегонные препараты, гепатопротекторы, противорвотные средства центрального действия, ингибиторы Н⁺-К⁺-АТФ-азы, антацидные, противодиарейные, слабительные, противомикробные и противогрибковые препараты в зависимости от характера поражения ЖКТ) в 65% случаев имела

стойкий положительный эффект, который у 7 больных сохранялся и в периоды консолидации. В связи с этим, имеют значение выделение детей группы риска по возможному развитию осложнений со стороны ЖКТ и их профилактика. К факторам риска можно отнести следующие:

1) анамнестические данные: а) наличие хронических заболеваний ЖКТ (ГЭРБ, эрозивные и язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, функциональные диспепсии, функциональные расстройства желчевыводящей системы и др.); б) сопутствующие бактериально-вирусные инфекции (гепатиты, энтеровирусная, герпетическая инфекции и др.) и глистно-паразитарные инвазии; в) часто болеющие дети; г) системные заболевания соединительной ткани; д) эндокринопатии и аутоиммунные заболевания; е) нарушения обменных процессов (дефицит и избыточная масса тела); ж) аллергические заболевания; з) вегетативные расстройства; и) прием лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды и др.);

2) инициальные изменения биохимических показателей – АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЛДГ, билирубина, амилазы; снижение уровня общего белка и альбумина;

3) изменения УЗ-картины органов брюшной полости (взвесь, конкременты в желчном пузыре и др.).

Вторичная профилактика должна быть направлена на предупреждение возможных осложнений согласно факторам риска (применение антацидных препаратов, тюбажей, желчегонных, противорвотных, антибактериальных препаратов). При наличии риска развития запоров на фоне введения винкристина возможно назначение слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, глютаминовой кислоты.

Выводы

1. Поражение ЖКТ у детей и подростков с ОЛЛ в большей степени обусловлено длительным применением высоких доз глюкокортикоидных гормонов.

2. Наибольшая частота поражения ЖКТ отмечается в период индукции ремиссии ОЛЛ и менее выражена в периоде консолидации.

3. При лечении детей с ОЛЛ необходимо учитывать факторы риска развития осложнений со стороны ЖКТ.

4. Для уменьшения вероятности развития осложнений, связанных с лечением ОЛЛ, рекомендуется проведение вторичной профилактики поражения ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halonen P, Mattila J, et al. Erythrocyte concentration of metabolites or cumulative doses of 6-mercaptopurine and methotrexate do not predict liver changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 46 (7): 762–766.

2. Lennard L, Richards S, Cartwright CS, et al. The thiopurine methyltransferase genetic polymorphism is associated with thioguanine-related veno-occlusive disease of the liver in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80 (4): 375–383.

3. *Ravikumara M, Hill FG, Wilson DC, et al.* 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children for acute lymphoblastic leukemia – a dual-centre experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42 (5): 535–538.

4. *Imanishi H, Okamura N, Yagi M, et al.* Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *J. Hum. Genet.* 2007; 52 (2): 166–171.

5. Авзалетдинов Б.К. Особенности биоценоза кишечника при острых лейкозах у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004.

6. *Mohn A, Di Marzio D, De Berardiniis A, et al.* Long-term follow-up of children treated for acute lymphoblastic leukemia and the recovery of beta-cell function. *Haematologica.* 2006; 91 (10): 1424–1425.

7. *Wu SF, Chen AC, Peng CT, Wu KN.* Octreotide Therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 51 (6): 824–825.

8. *Cheng KK.* Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2008; 17 (3): 306–311.

9. *Robazzi TC, Silva LR, Mendonca N, Barreto JH.* Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemia in children and adolescents. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2008; 38 (2): 126–132.

10. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А.Г. Гилмана: Пер. с англ. М.: Практика, 2006: 1268–1284.