
ЛЕКЦИИ

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний детского возраста [8]. Еще 30 лет назад это заболевание приводило к летальному исходу в течение 6 мес после установления диагноза более чем у 80% больных [7]. Внедрение длительной мультимодальной химиотерапии с учётом индивидуального риска возникновения рецидива заболевания позволило достичь 5-летней безрецидивной выживаемости у 50-70% больных, и ОЛЛ перешел из разряда «фатальных» заболеваний в категорию «излечиваемых» [9, 10, 11].

В гематологическом отделении детской клиники СГМУ программная химиотерапия (ХТ) по модифицированным протоколам немецкой группы исследователей ВФМ применяется в лечении детей с ОЛЛ с 1992 г. Указанная терапия дала возможность достигнуть полных и стойких ремиссий [2]. Однако при лечении по протоколу ВФМ длительное применение цитостатических препаратов у ряда больных вызывало развитие тяжелых осложнений, несмотря на проводимую сопроводительную терапию [3].

В связи с этим в настоящей работе поставлена цель: установить частоту и особенности течения осложнений химиотерапии у детей, больных ОЛЛ, с учетом их соматотипа.

Задачами исследования было изучение характера осложнений ХТ при проведении программного лечения ОЛЛ у детей; определение степени токсичности цитостатических препаратов при различных типах конституции.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 50 больных ОЛЛ в возрасте от 3 до 14 лет. Из них 31 (62%) мальчик и 19 (38%) девочек. Диагноз устанавливался с учетом клинических симптомов заболевания (гепатоспленомегалия, полилимфаденопатия, геморрагический и костно-суставный синдром); показателей периферической крови (снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, наличие лейкоцитоза, реже лейкопении, бластемии, ускорения СОЭ); наличия в миелограмме более 30% бластных клеток L1-L2 морфологии по FAB-классификации, цитохимического исследования (положительная гранулярная реакция на гликоген и отрицательная на липиды, пероксидазу, фосфатазу в бластных клетках). Иммунофенотип лейкоза устанавливался по наличию соответствующих маркеров дифференцировки (CLusters of differentiation – CD) с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии клеток пунктата костного мозга. При цитогенетическом исследовании у ряда больных обнаруживались хромосомные aberrации. Диагноз нейролейкемия ставился при наличии характерной клинической симптоматики поражения ЦНС, подтвержденной обнаружением бластных клеток в ликворе, при цитозе более 10 клеток в 1 мм³. Наиболее часто среди больных наблюдался L1 морфологический вариант и пре-B Common иммунофенотип ОЛЛ. У одного ребенка отмечалось инициальное поражение ЦНС (нейролейкоз).

Все больные получали лечение по программе ALL-BFM-90m, включающей проведение 3 протоколов (I, M, II) интенсивной ХТ общей продолжительностью до 6 мес и поддерживающей ХТ сроком до 2 лет [1, 6]. I протокол, продолжительностью 64 дня, включал сочетанное поэтапное применение преднизолона, винкристина, рубомицина, L-аспарагиназы, циклофосфана, 6-меркаптопурина и цитозара. По M-протоколу больные получали только метотрексат в высоких дозах ($1\text{г}/\text{м}^2$) и 6-меркаптопурин (57 дней). II протокол проводился дексаметазоном, винкристином, адриамицином, L-аспарагиназой, 6-тиогуанином и циклофосфаном, дозы которых и этапность введения определялись программой. Интервалы между протоколами интенсивной ХТ составили 2 нед. Поддерживающая ХТ заключалась в постоянном введении 6-меркаптопурина (ежедневно) и метотрексата (еженедельно) в течение 2 лет после окончания интенсивной ХТ.

Все наблюдаемые больные были разделены на 3 группы соответственно их принадлежности к определенному типу конституции. Оценка конституционального статуса проводилась сочетанным методом соматометрии и соматоскопии. При антропометрии использовалась схема В.Г. Штефко и А.Д. Островского (1929) в модификации Г.С. Дарской (1977) [4]. При определении конституционального типа обращалось внимание на развитие и соотношение таких признаков, как форма спины, грудной клетки, живота, ног, степень развития костной, мышечной и жировой ткани. К первой группе отнесено 5 детей (10%), имеющих астеноидное телосложение; ко второй – 30 детей (60%) с торакально-мышечным типом; к третьей – 15 детей (30%) с дигестивным типом конституции.

Учет токсического действия противоопухолевых препаратов проводился согласно рекомендации ВОЗ [5]. При этом учитывалось пять степеней токсического действия цитостатических препаратов: 0-я степень – без изменения самочувствия больного и лабораторных данных; 1-я степень – минимальные изменения, не влияющие на общую активность больного, лабораторные показатели изменены незначительно и не требовали коррекции; 2-я степень – умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность больного и вызывающие заметные изменения лабораторных данных, которые требовали коррекции; 3-я степень – резкие наруше-

ния, требующие активного симптоматического лечения, отсрочки или прекращения химиотерапии; 4-я степень – опасная для жизни, требующая немедленной отмены химиотерапии. Учет побочного действия цитостатиков на деятельность отдельных органов и систем проводился нами также по схемам, рекомендованным ВОЗ.

Результаты и их обсуждение

Проведенный нами анализ показал, что противоопухолевые препараты при лечении ОЛЛ у ряда детей достаточно часто вызывают серьезные осложнения со стороны многих систем жизнеобеспечения. Это связано с массивным распадом опухолевых клеток в период цитостатического удара, что приводит к накоплению в организме избыточного количества промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое воздействие на функционирование некоторых систем организма, усугубляя эндогенную интоксикацию. Наиболее частым побочным эффектом ХТ являлось токсическое действие на гемопоэз. Поражая в основном пролиферирующие клетки костного мозга и значительно реже покоящиеся клетки, цитостатики способны вызвать угнетение любого ростка кроветворения [5].

У всех наблюдаемых нами детей на фоне ХТ отмечалось снижение показателей гранулоцитарного, красного ростка периферической крови, тромбоцитопоза (табл. 1).

При этом выраженность лейкопении и гранулоцитопении в подавляющем большинстве случаев соответствовала наиболее тяжелой степени токсичности, средние показатели их уровней составили $0,6 \times 10^9/\text{л}$ и $0,16 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; т. е. 84% больных находились в состоянии агранулоцитоза, требующем временного прекращения ХТ и проведения интенсивной терапии, которая включает назначение колониестимулирующих препаратов (лейкомакс, граноцит, нейпоген), антибактериальной, противогрибковой и инфузионной терапии. Следует отметить, что развитие инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза, когда источником инфицирования становилась эндогенная микробная флора и резко возрастает роль внутрибольничной инфекции, может явиться одной из причин летального исхода у данной группы больных [5].

Снижение гемоглобина также отмечено нами у всех больных, чаще уровень этих показателей

соответствовал 3-й (44%) и 4-й (38%) степеням токсичности. Однако уровень гемоглобина был не ниже 54 г/л, хорошо поддавался коррекции при проведении заместительной терапии и не требовал перерыва в лечении.

Развитие тромбоцитопении являлось опасным осложнением для жизни больного ребенка. Критическим уровнем тромбоцитов считается $20 \cdot 10^9/\text{л}$, дальнейшее снижение показателей сопровождается развитием носовых, желудочно-кишечных геморрагий, кровоизлиянием в мозг и др. [5]. Следует отметить, что 56% пролеченных нами больных имели угнетение тромбоцитарного ростка 4-й степени, причём у большинства из них тромбоциты в периферической крови определялись в единичных количествах, что диктовало необходимость проведения заместительной терапии, переливания тромбоцитарной массы и позволяло предупредить опасные для жизни кровотечения.

Также частым осложнением химиотерапии были те или иные симптомы поражения органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто наблюдалось развитие тошноты, рвоты и появления стоматитов. Эти осложнения, не являясь са-

мыми опасными для жизни, субъективно были наиболее тягостным проявлением токсического действия цитостатиков. Причем выраженность рвоты в половине случаев (50%) соответствовала 3-й степени токсичности, что требовало активного назначения антиэметиков, однако не вызывало необходимости отмены цитостатического лечения. Поражение полости рта в виде эритемы и язв, не вызывающих затруднения приема пищи (2-я степень токсичности), было у 50 % больных. В то же время у 26% детей наблюдалась 3-я и даже 4-я степени тяжести, что вызывало необходимость перевода больных на парентеральное питание.

У большинства больных (84,0%), получивших терапию по программе ALL-BFM-90m, наблюдались отклонения со стороны показателей активности ферментов печени (АЛТ, АСТ). Чаще всего их повышение соответствовало 2-й степени токсичности, почти с одинаковой частотой отмечалась гиперферментемия 1-й и 3-й степеней (22 и 20% соответственно). Превышение уровней аминотрансфераз более чем в 5 раз (3-я степень токсичности) требовало прекращения цитостати-

Частота и степень тяжести осложнений у детей с ОЛЛ при лечении по программе ALL-BFM-90m

| Побочные проявления | 0-я | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Гематологические осложнения | | | | | |
| Снижение уровня гемоглобина | 0 | 1 (2) | 8 (16) | 22 (44) | 19 (38) |
| Лейкоцитопения | 0 | 0 | 2 (4) | 15 (30) | 33 (66) |
| Гранулоцитопения | 0 | 0 | 0 | 8 (16) | 42 (84) |
| Тромбоцитопения | 3 (6) | 4 (8) | 4 (8) | 11 (22) | 28 (56) |
| Кровотечение | 26 (52) | 15 (30) | 5 (10) | 3 (6) | 1 (2) |
| Желудочно-кишечные осложнения | | | | | |
| Гипербилирубинемия | 32 (64) | 12 (24) | 5 (10) | 1 (2) | 0 |
| Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) | 8 (16) | 11 (22) | 21 (42) | 10 (20) | 0 |
| Тошнота/рвота | 4 (8) | 2 (4) | 18 (36) | 25 (50) | 1 (2) |
| Диарея | 23 (46) | 9 (18) | 11 (22) | 7 (14) | 0 |
| Состояние полости рта | 4 (8) | 8 (16) | 25 (50) | 11 (22) | 2 (4) |
| Прочие осложнения | | | | | |
| Почечные | 47 (94) | 2 (4) | 1 (2) | 0 | 0 |
| Сердечно-сосудистые | 43 (86) | 7 (14) | 0 | 0 | 0 |
| Гипертермия | 0 | 7 (14) | 37 (74) | 5 (10) | 1 (2) |
| Аллергические | 30 (60) | 16 (32) | 0 | 4 (8) | 0 |
| Волосы | 1 (2) | 3 (6) | 11 (22) | 35 (70) | 0 |
| Периферические neuropathies | 48 (96) | 0 | 2 (4) | 0 | 0 |

Примечание. В скобках – цифры в процентах.

ческого лечения и назначения инфузионной терапии в комплексе с гепатотропными средствами (гептрал, эссенциале Н, силимарин) у 20 больных. Данное лечение вызывало снижение показателей активности ферментов до 0-1-й степени в течение 3-5 дней. Среди наблюдаемых больных у 8 детей (16%) отмечалось инфицирование вирусами парентеральных гепатитов, и они имели тяжелые проявления гепатотоксичности в виде гепатомегалии, гипербилирубинемии, увеличения активности аминотрансфераз. Гипербилирубинемия за счет фракции прямого билирубина на фоне химиотерапии отмечалась у 18 больных (36%) и чаще соответствовала 1-й степени тяжести, у 5 детей выявлялось увеличение уровня билирубина до 2-й степени и у одного ребенка – 3-й степени. Развитие диареи было отмечено более чем у половины больных (54%), причем у 7 детей (14%) она приобрела тяжелое течение, что потребовало временной отмены химиопрепаратов и проведения интенсивной инфузионной терапии (глюкозо-солевые, коллоидные растворы, контрикал, антибактериальные и противогрибковые средства, сандостатин). У 3 больных развитие тяжелой диареи наблюдалось на введение L-аспарагиназы.

Проявления кардиотоксичности 1-й степени в виде синусовой тахикардии, аритмии, некоторого снижения артериального давления отмечены у 7 человек (14%). Кардиотоксичность чаще всего возникает при лечении антрациклинами и её редкое развитие во время проведения химиотерапии по программе ALL-BFM-90m у наших больных объясняется тем, что соблюдались предельные суммарные дозы препаратов (адриамицин в суммарной дозе 240 мг/м²).

Поражение мочевыводящей системы отмечено лишь у 3 больных (6%) в виде макрогематурии и протеинурии, возникшей после введения циклофосфана в дозе 1 г/м². Для предупреждения лекарственных циститов у всех больных назначение циклофосфана в высоких дозах проводилось с одновременной проведением инфузионной сопроводительной терапией в объеме 3 л/м²/сут и введением уропротектора – уромитексана (месна), что позволило достаточно эффективно предупредить поражение почек.

Нейротоксичность в виде периферической нейропатии 2-й степени тяжести отмечена у 2 детей (4%), что проявлялось выраженной слабостью, адинамией, снижением сухожильных рефлексов.

Аллергические реакции на фоне проведения химиотерапии выявлялись у 20 человек (40%) и чаще соответствовали 1-й степени токсичности в виде развития дерматита (в основном на введение метотрексата, ванкомицина, фунгизона), однако у 4 детей отмечалась тяжелые аллергические проявления с развитием бронхоспазма в ответ на введение L-аспарагиназы.

Алопеция служит проявлением токсического повреждения придатков кожи при использовании некоторых цитостатиков. Это осложнение – результат подавления пролиферации эпителия волосяных фолликулов [5]. Алопеция развилась почти у всех детей (98%), чаще соответствовала 3-й степени токсичности, но носила обратимый характер. В то же время она являлась тяжелой психической травмой для больных, особенно у детей школьного возраста.

Нами также проведен сравнительный анализ частоты и степени тяжести осложнений полихимиотерапии у больных с различными типами конституции (торакально-мышечный и дигестивный). Анализ осложнений при астеноидном типе телосложения не проводился ввиду малочисленности группы. Наблюдения свидетельствуют, что частота и степень тяжести основных осложнений были более выраженными у больных с дигестивным типом телосложения. Так, гематологическая токсичность в виде лейкопении, тромбоцитопении и снижения гемоглобина до 4-й степени тяжести чаще регистрировалась у детей с дигестивным типом конституции. Также больные этой группы давали более высокую гипертермическую реакцию. Проявления тошноты и рвоты на фоне проводимой терапии были более тяжелыми у детей с дигестивным соматотипом и соответствовали у большинства больных 3-й степени токсичности. Признаки гепатотоксичности в виде гипербилирубинемии за счет связанной фракции и повышения активности аминотрансфераз также чаще и значительнее отмечались у детей с дигестивным типом телосложения. Развитие непереносимой диареи достоверно чаще встречалось у больных с этим же типом конституции. Проявления токсического действия ХТ на кожу в виде алопеции соответствовали 3-й степени токсичности у всех больных с дигестивным соматотипом, в то время как у больных с торакально-мышечным типом конституции данная степень токсичности отмечалась лишь в половине случаев. Поражение полости рта и развитие аллерги-

ческих реакций в виде дерматита с одинаковой частотой и степенью выраженности наблюдались в обеих группах.

Выводы

1. При проведении интенсивной ХТ по программе ALL-BFM-90m наблюдается развитие осложнений со стороны органов кроветворения, желудочно-кишечного тракта и кожи. Наиболее частые их проявления: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, возникновение рвоты, мукозитов, гиперферментемии, алопеции.

2. Указанные осложнения чаще возникают у больных с дигестивным типом конституции, что диктует необходимость своевременной организации лечебно-профилактических мероприятий у детей с данным соматотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейникова О.В. // Гематологические болезни у детей / Под ред. М.П. Павловой. Минск, 1996. С. 283-292.
2. Балашева И.И., Маевская З.А., Десятова Л.Ф. Предварительные результаты лечения детей, больных ост-

рым лимфобластным лейкозом, по протоколу BFM-90 // Труды участников конференции по противоопухолевой терапии. М., 1996. С. 44.

3. Балашева И.И., Десятова Л.Ф., Корнетов Н.А. Гастроэнтерологические осложнения при проведении программного лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом // Гастроэнтерология и гематология. 2002. № 14. С. 120-122.

4. Дарская Г.С. Техника определения типов конституции у детей и подростков. Оценка типов конституции у детей и подростков. М., 1977.

5. Противоопухолевая терапия: Справочник / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 1996. 198 с.

6. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Табет Хамдан // Педиатрия. 1991. № 11. С. 58-63.

7. Berhard J., Baron M., Weil M. et al. // Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1962. Vol. 2. P. 95-222.

8. Birch J.M. // Pediatric Oncology / Ed. W. Duncan. Berlin, 1983. P. 1-10.

9. Bleyer W.A. // Cancer. 1990. Vol.65, Suppl.3. P. 689-695.

10. Henze G., Fengler R., Martmann R. et al. // Haematol. Blood Transfus. 1990. Vol. 33. P. 619-626.

11. Riehm H., Gadner H., Henze G et al. // Leukemia Research: Advances in Cell Biology and Treatment / Eds. S.B. Murphy, J.A. Gilbert. Amsterdam. P. 251-263.