

2. Баранова А. А. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге/А. А. Баранова, В. Р. Кучмы: рук. для врачей// - М. -1999. - 225 с.

УДК 616-08-039.32

Харлова А.П., Вахлова И.В., Власова А.А.
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ 6-МЕРКАПТОПУРИНА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Кафедра госпитальной педиатрии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Kharlova A.P., Vakhlova I.V., Vlasova A.A.
HEMATOLOGICAL TOXICITY USING 6-MERCAPTOPYRIN IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Department of Hospital Pediatrics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: nice.harlova@mail.ru

Аннотация. В статье представлен анализ развития цитотоксического эффекта на показатели крови при применении 6-меркаптопурина в составе терапии второго этапа лечения острого лимфобластного лейкоза у детей – консолидации.

Annotation. The article presents analysis of the development of the cytotoxic effect on blood counts when 6-mercaptopurine is used as part of the second stage treatment of acute lymphoblastic leukemia in children - consolidation.

Ключевые слова: гематологическая токсичность, 6-меркаптопурин, фазы консолидации, дети.

Key words: hematologic toxicity, 6-mercaptopurine, consolidation phases, children.

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) - наиболее частое злокачественное заболевание кроветворной системы у детей до 18 лет [1]. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст. Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: 1) индукция ремиссии – проводится с помощью 3 и более медикаментозных агентов в течение 4-6 недель; 2) мультиагентная консолидация - «закрепление» ремиссии; 3) поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2 - 3 лет.

Консолидация - это второй этап лечения ОЛЛ, который состоит в закреплении результатов начальной терапии индукции, направлен на подавление клеток опухолевого клона и стабилизации гематологических показателей, клиники и предотвращения осложнений последующей терапии [1].

В протоколе по лечению детей с ОЛЛ «Москва-Берлин 2015» [2] терапия консолидации состоит из 3-х фаз. Каждая фаза (1, 2, 3) представляет собой шестинедельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями метотрексата и L-аспарагиназы. Меркаптопурин (1,7-Дигидро-6Н-пурин-6-тион) - антиметаболит, относится к группе аналогов пурина. Активность связана с ингибированием синтеза ДНК, в результате чего нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и одновременно развивается цитотоксический эффект, проявляющийся анемией; нейтропенией – снижением абсолютного количества гранулоцитов ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$; критериями клинически значимой нейтропении (высокий риск развития инфекционных осложнений) является уровень гранулоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, жизнеугрожающей нейтропении (агранулоцитоз) - менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$; лейкопенией - снижением лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитопенией - снижением тромбоцитов менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови [3].

Цель исследования - выявление токсического влияния 6-меркаптопурина на показатели крови у детей с ОЛЛ на каждой фазе консолидации лечения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в межрегиональном центре детской онкологии и гематологии ОДКБ г. Екатеринбурга. Проводилось ретроспективное исследование 30 историй болезни детей с диагнозом ОЛЛ, находившихся на лечении в период с 2000-2014 г.г. Средний возраст детей составил $11,5 \pm 0,63$ лет, медиана - 11 лет, min возраст 6 лет, max возраст 19 лет, мода 10 лет. В 90% (n=27) случаев был установлен диагноз Т-клеточного лейкоза, соответственно, в 10% (n=3) случаев - В-клеточного лейкоза. Гендерные различия отсутствовали: мальчики болели в 53% (n=16), девочки - в 47% (n=14) случаев. Большую часть составляли городские жители - 90% (n=27). Средний возраст манифестации ОЛЛ составил $4,3 \pm 0,5$ года, Me - 4 года. Наиболее часто заболевание манифестировало в возрасте 2-х лет (Mo - 2). Анализировались анамнез жизни и заболевания, объективные данные, частота инфекционных эпизодов за время лечения, показатели общего анализа крови – лейкоциты (L), нейтрофилы (НФ), тромбоциты (ТР), гемоглобин (Hb) в течение 3-х фаз консолидации. Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения STATISICA 10.0. и включала методы описательной и аналитической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ жалоб и анамнеза установил, что у всех детей (100%) манифестация ОЛЛ была представлена клиническими синдромами -

интоксикационным, кожно-геморрагическим, анемическим. Симптомами интоксикационного синдрома являлись вялость - 65%, слабость - 68%, утомляемость - 78%, снижение аппетита - 81%, субфебрильная температура - 59%. Анемический синдром проявлялся бледностью-88% и сухостью кожи - 71%, ломкостью волос и ногтей - 42%. Для кожно-геморрагического синдрома (43%) были характерны кровоизлияния в подкожно-жировую клетчатку - 59%, мелкоточечная сыпь - 45%, экхимозы на нижних конечностях - 39%.

После установления диагноза всем детям назначалась терапия в рамках протокола по лечению ОЛЛ «Москва-Берлин 2015» [2]. На всех фазах лечения консолидирующей терапии в 40% (n=12) наблюдалось развитие инфекционных осложнений: ОРВИ неуточненная - 24%, афтозный стоматит - 6%, пневмония - 3%, герпетическая инфекция - 3%, тонзиллофарингит - 3%, кишечная инфекция - 3%, кандидоз полости рта - 3%. Отдельно были выделены: аллергическая реакция в виде сыпи - 6%, крапивница - 3 %.

Анализ гематологических показателей выявил снижение НФ - $1,1 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$ и Нв - до $101,1 \pm 3,6$ г/л в конце первой недели индукции. Показатели L и TP были в пределах нормы и составляли $5,6 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ и $163,0 \pm 26,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Таким образом, до начала консолидации наблюдались нейтропения 2 степени и анемия 1 степени.

Динамика L периферической крови на 1 фазе консолидации с 1 по 2 неделю обнаруживала резкое падение L с $4,99 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$ до $3,33 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,000$. Далее до 7 недели включительно наблюдался относительно стабильный уровень L - от $3,33 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ до $3,76 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$; с 7 по 8 неделю - значительное повышение L с $3,76 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$ до $8,05 \pm 1,44 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,002$. Таким образом, к концу 8 недели первой фазы консолидации происходило восстановление L до нормы - с $4,99 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$ до $8,05 \pm 1,44 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,03$.

Динамика L на 2 фазе консолидации вновь обнаруживала резкое падение их уровня на 9 неделе - с $7,24 \pm 0,61 \times 10^9/\text{л}$ до $3,21 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,000$. С 10 по 15 неделю уровень L был относительно стабильным - от $3,21 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ до $3,7 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$. А с 15 по 16 неделю наблюдалось существенное повышение их содержания - с $3,70 \times 10^9/\text{л}$ до $5,81 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,006$. В целом, на протяжении 2 фазы консолидации – с 9 по 16 неделю, - происходило достоверное снижение L - с $7,24 \times 10^9/\text{л}$ до $5,81 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,03$, что все же укладывалось в пределы нормативных значений.

На 3 фазе консолидирующей терапии наблюдалось существенное падение L с 17 недели с $6,10 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ до $3,28 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,000$. С 18 по 22 неделю уровень L был стабильным - $3,28 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ - $3,52 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$. С 23 по 24 неделю L существенно повышались - с $4,05 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$ до $8,29 \pm 3,88 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,02$. Таким образом, на 24 неделе, к концу третьей фазы консолидации, происходило восстановление уровня L до нормативного уровня (рис. 1)

Динамика НФ периферической крови на 1 фазе консолидации показала, что первая неделя сопровождалась повышением НФ с $1,72 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$ до $3,4 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$; вторая неделя - падением до $1,22 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$; с 3 по 6 неделю - относительно стабильным уровнем – с $1,22 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ до $1,11 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$. С 6

по 8 неделю происходило существенное увеличение НФ с $1,11 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ до $4,26 \pm 1,17 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,01$. В целом, с начала 1 недели по 8 неделю происходило повышение уровня НФ с $1,72 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$ до нормы - $4,26 \pm 1,17 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,02$.

На 2 фазе консолидации на 9 неделе отмечалось вновь резкое падение НФ с $4,67 \pm 1,52 \times 10^9/\text{л}$ до $1,28 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,02$.

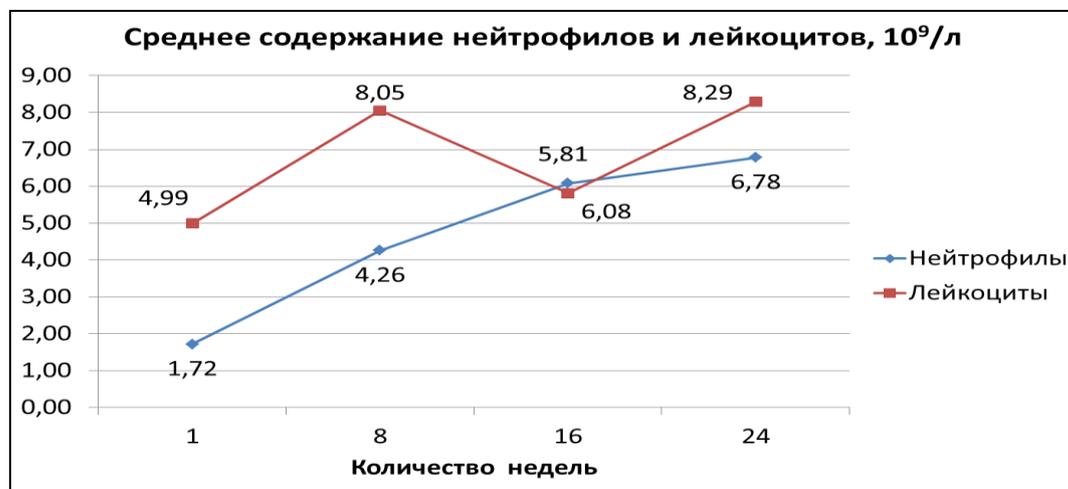


Рис.1 Среднее содержание L и НФ на 1,8,16,24 неделях этапа консолидации.

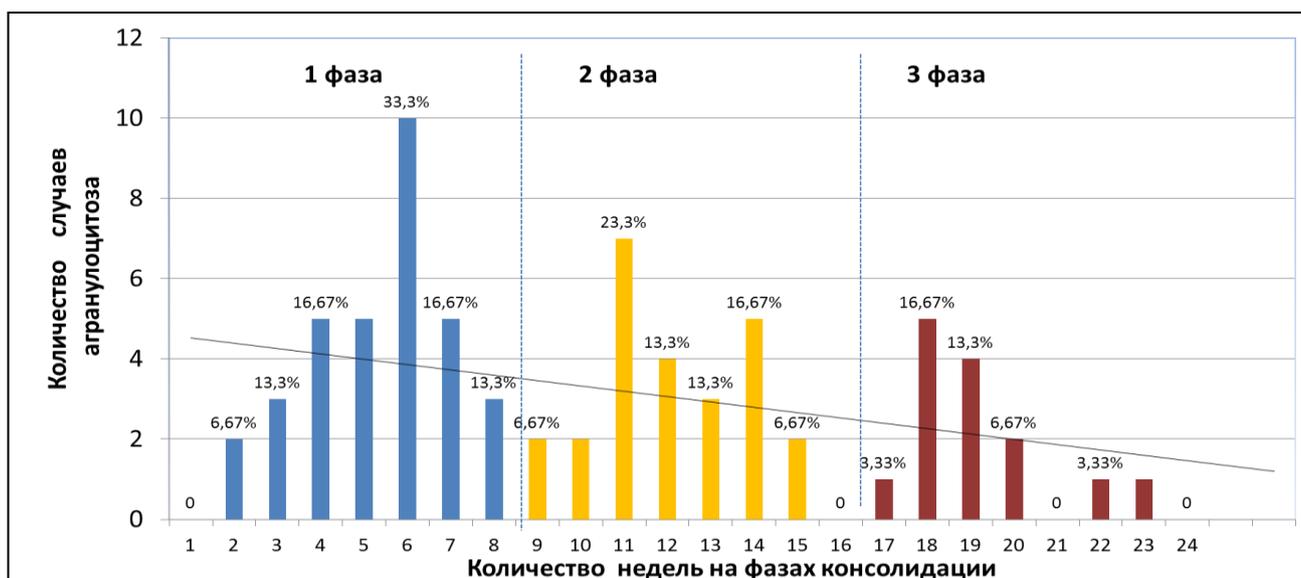
Однако с 14 по 16 неделю происходил подъем НФ с $1,81 \pm 0,64 \times 10^9/\text{л}$ до $6,08 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$, $p \leq 0,09$. На 3 фазе НФ занимали значения в диапазоне $1,89 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ - $6,78 \pm 2,04 \times 10^9/\text{л}$.

Количество ТР на I фазе консолидации с 1 по 4 неделю снижалось с $306,9 \pm 16,9 \times 10^9/\text{л}$ до $182,2 \pm 13,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$. К 8 неделе ТР достигали нормы - с $182,2 \pm 13,2 \times 10^9/\text{л}$ до $292,7 \pm 33,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$. На II и III фазах наблюдался их стабильно нормальный уровень: $279,5 \pm 19,8 \times 10^9/\text{л}$ - $292,7 \pm 33,2 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень Нб на I фазе консолидации с 3 по 4 неделю достоверно снижался - с $106,1 \pm 2,6$ г/л до $98,4 \pm 2,4$ г/л, $p \leq 0,04$; в течение II фазы соответствовал анемии 1 степени ($110,9$ - $108,4$ - $107,8$ - $106,3$); на III фазе с 17 по 19 неделю повышался до нормативных значений - с $102,3 \pm 2,6$ г/л до $111,6 \pm 1,6$ г/л, $p = 0,000$; к концу лечения вновь соответствовал анемии 1 степени - $104,1 \pm 3,1$ г/л.

Был проведен анализ частоты развития агранулоцитоза как одного из показателей токсического воздействия на клетки крови б-меркаптопурина.

Установлено, что в целом 33% ($n=10$) случаев у детей на всех фазах консолидации развивался агранулоцитоз: на 1 фазе в 26 % ($n=8$), на 2 фазе в 20% ($n=6$), на 3 фазе в 13 % ($n=4$) случаев. Максимальная частота агранулоцитоза наблюдалась на 6 неделе 1 фазы консолидации - 33,3% ($n=10$) со снижением до 13,3% ($n=4$) к концу 8 недели, $p < 0,05$; на 11 неделе II фазы - 23,3% со снижением до 0% к концу II фазы ($p < 0,05$); на 18 неделе III фазы - 16,7%, и к окончанию консолидации дети с агранулоцитозом отсутствовали. (0%, $p < 0,05$). Таким образом, самым неблагоприятным периодом для развития агранулоцитоза явилась I фаза консолидации лечения детей с ОЛЛ (рис. 2)



Анализ связи (ранговый корреляционный) между показателями крови, частотой агранулоцитоза и развитием инфекционных осложнений не выявил её наличия.

Выводы:

1. Первая неделя каждой фазы (1, 2, 3) этапа консолидации лечения ОЛЛ сопровождалась резким падением уровня L. В середине (на 4-5 неделях) каждой фазы консолидации наблюдалась лейкопения ($3,21 \times 10^9/\text{л}$ - $4,05 \times 10^9/\text{л}$); в конце каждой фазы происходило повышение и нормализация количества L.

Рис.2 Частота развития агранулоцитоза на фазах консолидации лечения ОЛЛ.

2. НФ соответствовали уровню лейкопении на 3-5 неделях каждой фазы: на 1 фазе $1,22 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$ - $1,25 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$, на 2 фазе $1,49 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ - $1,29 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$. На 3 фазе происходило восстановление количества НФ - $4,21 \pm 2,15 \times 10^9/\text{л}$ с максимальным уровнем к окончанию консолидации на 24 неделе - $6,78 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$.

3. Количество ТР не обнаруживало выраженных изменений за исключением первой фазы консолидации - с минимальным значением $182,2 \pm 13,2 \times 10^9/\text{л}$. На II и III фазах наблюдался стабильно нормальный уровень тромбоцитов.

4. На протяжении всего лечения динамика Нв свидетельствовала о наличии анемии 1 степени. Наименьшее значение Нв наблюдалось на 5 неделе 1 фазы - $95 \pm 3,8$ г/л.

5. Самым неблагоприятным периодом с точки зрения токсического влияния 6-меркаптопурина на развитие агранулоцитоза явилась 1 фаза консолидации лечения детей с ОЛЛ: с максимальной частотой (33,3%) на 6 неделе 1 фазы к окончанию этапа консолидации.

6. Не установлено связи между показателями цитопении и развитием инфекционных осложнений на всех этапах консолидации у детей с ОЛЛ.

Список литературы:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. / Под редакцией Румянцева А.Г // Москва. - 2015 г. - 71с.

2. Карачунский А.И. Протокол «ALL-MВ 2015» по лечению острого лимфобластного лейкоза / А.И. Карачунский // Москва–Берлин. – 2015 г. – 450 с.

3. Основы клинической гематологии: учеб. Пособие / под ред. С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. // Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, - 2013 г. - 400 с.

УДК 616.248

**Холкина Е.А. Браславская Е.П. Журавлева Н.С.
СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА
ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**

Кафедра госпитальной педиатрии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kholkina E.A. Braslavskaya E.P. Zhuravleva N.S.
SCREENING-DIAGNOSTICS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
AT THE PRE-HOSPITAL STAGE**

Department of Hospital Pediatrics
Ural state medical university
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: Liza.kholkina@yandex.ru

Аннотация. В настоящей статье произведено исследование практической значимости анкетирования как способа раннего выявления факторов риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом.

Annotation. This article made a study of the practical significance of the survey as a method for the early detection of risk factors for the development of bronchial asthma in children with bronchial obstructive syndrome.

Ключевые слова: бронхиальная астма, скрининг-диагностика, дети

Key-words: bronchial asthma, screening diagnostics, children

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний и регистрируется почти у 19% детей [1]. Несмотря на имеющееся четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, нередко бронхиальную астму диагностируют как различные формы бронхита, и, вследствие этого неэффективно лечат курсами антибиотиков, отхаркивающими,