

УДК [616.155.392-036.1-085.277.3-06:616.71-002.4]-053.2

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}

Остеонекроз как осложнение полихимиотерапии у детей, страдающих острым лейкозом

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая детская больница №16»
Харьковского городского совета, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.8(96):87-91; doi 10.15574/SP.2018.96.87

Применение протоколов полихимиотерапии (ПХТ) привело к значительному повышению выживаемости детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), но и повлекло за собой неблагоприятные последствия, среди которых одним из наиболее распространенных становится остеонекроз, существенно влияющий на качество жизни пациентов. Результаты изучения факторов риска развития остеонекроза противоречивы. Стандарты терапии данного осложнения окончательно не разработаны.

Цель: привлечь внимание гематологов к ранней диагностике остеонекроза у детей, страдающих ОЛЛ.

Материалы и методы. Приведены данные обследования и лечения детей, страдающих онкогематологической патологией, у которых на фоне терапии развился остеонекроз.

Результаты. При подтверждении диагноза остеонекроза с помощью МРТ в терапии использовались хондропротекторы и иломедин, позволившие достигнуть ремиссии.

Выводы. В связи с бессимптомностью течения остеонекроза у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, при подозрении на развитие данного осложнения на фоне проводимой ПХТ необходимо проводить МРТ. Терапия, направленная на предотвращение прогрессирования остеонекроза и функциональных нарушений, требует дальнейшей разработки.

Ключевые слова: остеонекроз, лейкоз, дети.

Osteonecrosis as a complication of polychemotherapy in children suffering from acute leukemia

*N. Makieieva^{1,2}, Yu. Odinets^{1,2}, I. Poddubnaya^{1,2}*¹Kharkiv National Medical University, Ukraine²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital №16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

The use of polychemotherapy (PCT) protocols resulted in a significant increase in the survival rate in children suffering from acute lymphoblastic leukemia (ALL), but also gave rise to adverse consequences, among which osteonecrosis, which significantly alters the quality of life of patients, is one of the most common. The results of risk factors' study for osteonecrosis development are controversial. Standards for treatment of this complication are not finally created.

Aim: to attract the attention of hematologists to the early diagnostics of osteonecrosis in children suffering from ALL.

Materials and methods: data of examination and treatment of the children suffering from oncohematological disorders, who developed osteonecrosis during therapy, are given.

Results: when the diagnosis of osteonecrosis has been confirmed using MRI, chondroprotectors and ilomedine were used in therapy, that allowed to induce remission.

Conclusions: Due to asymptomatic course of osteonecrosis in children suffering from oncohematological diseases, as soon as development of this complication on the background of the ongoing polychemotherapy is suspected, MRI must be performed. Therapy focused on preventing the progression of osteonecrosis and functional impairment requires further development.

Key words: osteonecrosis, leukemia, children.

Остеонекроз як ускладнення поліхіміотерапії у дітей, які страждають на гострий лейкоз

*Н.І. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}*¹Харківський національний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Застосування протоколів поліхіміотерапії (ПХТ) призвело не тільки до значного підвищення виживаності дітей, які страждають на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), але й до несприятливих наслідків, серед яких одним з найбільш поширених стає остеонекроз, що істотно впливає на якість життя пацієнтів. Результати вивчення факторів ризику розвитку остеонекрозу суперечливі. Стандарти терапії даного ускладнення остаточно не розроблені.

Мета: привернути увагу гематологів до ранньої діагностики остеонекрозу у дітей, які страждають на ГЛЛ.

Матеріали і методи. Наведені дані обстеження і лікування дітей з онкогематологічною патологією, у яких на тлі терапії розвинувся остеонекроз.

Результати. При підтвердженні діагнозу остеонекрозу за допомогою МРТ у терапії використовувалися хондропротектори та іломедін, що дозволило досягти ремісії.

Висновки. У зв'язку із бессимптомним перебігом остеонекрозу у дітей, які страждають на онкогематологічні захворювання, за підозри на розвиток даного ускладнення на тлі застосовуваної ПХТ необхідно проводити МРТ. Терапія, спрямована на запобігання прогресуванню остеонекрозу і функціональних порушень, вимагає подальшої розробки.

Ключові слова: остеонекроз, лейкоз, діти.

Введение

Применение протоколов полихимиотерапии ПХТ привело к значительному повышению выживаемости детей, стра-

дающих острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако подобная агрессивная химиотерапия влечет за собой неблагоприятные последствия, среди которых одним из наи-

более распространенных становится остеонекроз, существенно влияющий на качество жизни пациентов [3].

До недавнего времени остеонекроз считался редким осложнением терапии лейкоза. Первое сообщение об остеонекрозе как серьезной проблеме химиотерапии было опубликовано в 2000 г. Частота его, по данным различных исследований, колеблется от 1,6 до 17,6% [6], что связано, вероятно, с недооценкой возникновения остеопороза в ретроспективных исследованиях и рассмотрением различных возрастных групп пациентов.

Особенностью данной патологии является то, что она зачастую протекает бессимптомно и выявляется только с помощью МРТ [5].

Среди разнообразных рассматриваемых факторов риска развития остеонекроза наиболее значимым оказался возраст, при этом выявлено, что наибольшему риску подвержены дети старше 10 лет [1]. Очевидно, увеличение скорости роста и специфические гормональные изменения в этот период жизни, влияющие на морфологию костной ткани, ее метаболизм и кровоснабжение, опосредованно predisполагают к развитию остеопороза. Все механизмы, приводящие к возникновению остеопороза, сводятся к нарушению кровоснабжения кости и включают внутрисосудистое свертывание/эмболии (внутрипросветная облитерация), повышение давления в костном мозге (внепросветная облитерация) и непосредственное повреждение кровеносных сосудов. К остеонекрозу может predisполагать и прямое токсическое действие химиотерапии [8].

Основными факторами риска развития остеонекроза являются глюкокортикостероиды, при этом совокупная доза полученных ГК коррелирует с риском остеонекроза [7].

Доказано влияние на развитие остеонекроза таких препаратов, как аспарагиназа и метотрексат [9]. Алкилирующие агенты повреждают функцию гонад, что приводит к гипогонадизму и нарушению костной минерализации. Ифосфамид может индуцировать гипофосфатемический рахит, нарушающий структуру костей, а пуриновые антиметаболиты могут нарушать пролиферацию хондроцитов [6].

Не удалось связать риск развития остеонекроза с фенотипом лейкоза [2].

Данные относительно разницы в рисках развития данного осложнения между мальчиками и девочками противоречивы. Даже в группах, которые использовали по существу один и

тот же режим лечения, в этом отношении имеются разрозненные результаты. Также нет единогласия в отношении влияния ожирения и ИМТ как факторов риска [6].

Тщательная оценка побочных эффектов и токсичности терапии у детей, страдающих лейкозом, является важным аспектом современной терапии для снижения риска возникновения неблагоприятных результатов.

В настоящее время проводится многоцентровое исследование OPAL (Osteonecrosis in Pediatric patients with Acute lymphoblastic Leukemia and lymphoblastic lymphoma), в котором проспективно оценивают детей, страдающих острым лейкозом и лимфобластной лимфомой и получающих ПЛХ по протоколам AIEOP-BFM 2009 и CoALL-08-09, тщательно оценивая специфические жалобы в отношении поражения опорно-двигательного аппарата, проводя функциональные исследования и МРТ в определенные отрезки времени на протяжении лечения. Целью исследования является определение контингента детей, у которых может быть диагностирован ранний бессимптомный остеонекроз с помощью МРТ, выявление критических моментов его развития и описание его естественного течения [5].

В терапии остеонекроза предлагаются как оперативные, так и неоперативные методы лечения. Хирургическое вмешательство может уменьшить боль и улучшить подвижность, но стандартов лечения у детей нет. Показано, что хирургическое лечение безопасно даже у пациентов в тяжелом состоянии и пациентов, продолжающих получать поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ [4].

Обсуждается возможность применения гипербарической оксигенации, которая у детей младше 10 лет приводила к снижению количества случаев развития остеонекроза и перехода их в отек костного мозга, но не предупреждала возникновения новых очагов поражения и не улучшала исходов уже существующих очагов поражения у детей старше 10 лет. Отмечались незначительные побочные явления в виде раздражения барабанной перепонки и среднего уха.

Назначение аналога простаглицлина илопроста на ранних стадиях развития поражений костной системы приводило к облегчению боли и улучшению функции суставов, но оказалось неэффективным на поздней стадии заболевания. В качестве побочных явлений описаны головная боль, тошнота, рвота и флебит [5].

В ряде исследований у небольшого количества детей, страдавших острым лейкозом, отмечен положительный эффект в отношении уменьшения болевого синдрома и увеличения объема движений в пораженных суставах при применении бифосфонатов (алендроната, памидроната и золедроновой кислоты), но не в отношении рентгенологических исходов [10].

Клинические наблюдения

Под нашим наблюдением находилось трое пациентов, страдающих ОЛЛ и Ходжкинской лимфомой, у которых развился асептический остеонекроз.

Ребенок Л., 11 лет, поступил в гематологическое отделение Харьковской городской клинической детской больницы №16 04.12.2013 г. с жалобами на боль в костях, утомляемость. Из анамнеза жизни известно, что впервые жалобы появились около года назад; 01.12.13 состояние ребенка ухудшилось, усилились боли в конечностях, появилась выраженная слабость, утомляемость. С 03.12.2013 по 04.12.13 девочка находилась в Валковской ЦРБ, где при обследовании в клиническом анализе крови выявлены бластные клетки 7%, изменения в виде лейкоцитоза $30,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоза 82%; заподозрен острый лейкоз, ребенок направлен в гематологическое отделение. При поступлении обращали на себя внимание умеренная бледность кожных покровов, полиаденопатия, гепатоспленомегалия. В клиническом анализе крови выявлено 54% бластных клеток, тромбоцитопения, лейкоцитоз со сдвигом влево. В миелограмме (по результатам цитохимического и иммунофенотипического исследования бластных клеток) — острый лимфобластный лейкоз, common ALL. При цитогенетическом исследовании костного мозга выделена филадельфийская хромосома.

Диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, ФАБ-вариант L1, common ALL, с коэкспрессией Т-клеточного антигена CD4 BCR/ABL-позитивный, 1-я костномозговая ремиссия. Диспластическая кардиопатия (ложная хорда левого желудочка). Токсико-метаболическая полинейропатия. Синдром ликворной дистензии с легким вестибулярным и астеническим синдромами»

Ребенку был начат курс химиотерапии по протоколу I программы ALLIC BFM 2009 + глибек 300 мг/сут с 8-го дня терапии.

На 8-й день ПХТ достигнут положительный ответ на профазу (0% бластных клеток в клиническом анализе крови), на 15-й день терапии

была достигнута костномозговая ремиссия (в миелограмме популяция лейкемических бластов составляла 0,034% нуклеированных клеток, что соответствует статусу FLR). На 18-й день ПХТ развилась цитостатическая болезнь: миелосупрессивный синдром (анемия, тромбоцитопения), острый панкреатит, острый гастрит, парез кишечника, токсическая энтеропатия, токсический гепатит, острый бронхит простой, в связи с чем ПХТ была остановлена. Развившийся парез кишечника и контактный перитонит потребовали хирургического вмешательства (29.12.13 г.). После окончания протоколов I, M и II протоколов наступила ремиссия заболевания. В апреле на фоне проведения поддерживающей терапии пуринолом, метотрексатом, бисептолом и гливеком на МРТ диагностирован асептический некроз эпифизов большеберцовой и бедренной костей и головки плечевой кости. В терапии назначены хондропротекторы, местно аппликации долобене, инфузии аналогом простаглицина иломедином №5. В сентябре на контрольной МРТ отмечалось нарастание процессов отграничения в отдельных участках асептических некрозов, появление зоны отека в дистальном метафизе бедренной кости. Поддерживающая терапия была отменена в декабре 2015 г. При контрольном обследовании в мае 2017 г. констатирована стойкая ремиссия. Ребенок находится под диспансерным наблюдением гематолога и ортопеда по настоящее время.

Ребенок П., 15 лет, поступил в гематологическое отделение Харьковской городской клинической детской больницы №16 12.04.2013 г., жалоб на момент осмотра не предъявлял. Из анамнеза известно, что ребенок болен с 12.03.13, когда появились жалобы на отечность и болезненность нижних конечностей, кашель, насморк. В течение 10 дней получал лечение по месту жительства по поводу острого простого бронхита, реактивного артрита. Состояние ухудшалось — увеличились отеки в области голеностопных суставов, и с диагнозом «Реактивный артрит» ребенок направлен на лечение в областную больницу, где получал лечение в течение 10 дней по поводу язвенной болезни луковицы 12-перстной кишки, фазы обострения, рефлюкс-эзофагита, недифференцированной дисплазии соединительной ткани. 12.04.13 г. в клиническом анализе крови были выявлены недифференцированные клетки, в связи с чем ребенок был переведен в гематологическое отделение с диагнозом «Острый

лейкоз». При поступлении обращали на себя внимание микрополиадения, умеренная гепатомегалия. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, бластные клетки составляли 62,5%. По данным иммунофенотипирования диагностирован острый лимфобластный Т-линейный лейкоз с экспрессией антигена стволовых клеток CD34+, коэкспрессией двух миелоидных антигенов CD13, CD33 и одного В-линейного антигена CD19, ФАБ вариант L2. Язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки, фаза ремиссии, рефлюкс-эзофагит. Хронический вирусный гепатит В умеренной активности и высокой вирусной нагрузки.

На 8-й день ПХТ ответ на профазу был плохим, на 15-й день костномозговая ремиссия не достигнута (MRD 43,11% нуклеированных клеток, что соответствует статусу FHR, бластные клетки — 32,6%). На 33-й день костномозговая ремиссия не достигнута (MRD 18% нуклеированных клеток, что соответствует статусу FHR, бластные клетки — 3,2%).

Костномозговая ремиссия достигнута только на 52-й день ПХТ (MRD не более 0,52% нуклеированных клеток, бластные клетки — 0,6%). При проведении ПХТ отмечались осложнения в виде токсического гепатита, жирового гепатоза, анемии тяжелой степени, обострения язвенной болезни, развития *herpes labialis*, миелосупрессивного синдрома, вторичной кардиопатии, двусторонней пневмонии, осложненной фибринозным плевритом. Отмечалась аллергическая реакция на введение аспарагиназы в виде озноба, повышения температуры до фебрильных цифр. 25.07.15 г. диагностирован асептический некроз головок обеих бедренных костей, инфарктов в шейках межverteбральных областях обеих бедренных костей, асептический некроз эпифизов большеберцовой и бедренной костей, по поводу чего получил инъекции иломедина, хондропротекторы *per os*, мовалис *per os*, артрофон. При контрольном обследовании в марте 2018 г. констатирована ремиссия.

Пациент Н., 15 лет, поступила в гематологическое отделение КУОЗ Харьковской городской клинической детской больницы №16 в октябре 2014 года с жалобами на снижение аппетита, повышение температуры тела до 38°C, затрудненное дыхание, общую слабость.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с августа 2014 года, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Лечилась у ЛОР-

врача. В октябре 2014 года ребенку проведена видеоторакоскопическая биопсия опухоли средостения справа. Гистологическое заключение: «Лимфогранулематоз, нодулярный склероз». Для дальнейшего лечения ребенок переведен в гематологическое отделение 03.10.2014 года.

При поступлении обращало на себя внимание увеличение надключичных лимфоузлов справа до 1,5 см. В лабораторных исследованиях отмечались повышенные титры антител к ЦМВ, вирусу Эпштейн—Барра, гепатиту В и вирусу простого герпеса. На КТ грудной клетки и брюшной полости признаки правостороннего пневмогидротракса с коллабированием правого легкого на 1/3. Обширная неопластическая масса средостения с окутыванием крупных сосудов, лимфоаденопатия аортокаротидной, парастернальных и нижне-яремых областей, вероятно, как проявление лимфопролиферативного заболевания. Гепатоспленомегалия. При иммуногистохимическом исследовании выявлена морфологическая картина лимфомы Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. Проведено восемь курсов химиотерапии ВЕАСОРР. После каждого блока химиотерапии у ребенка отмечались осложнения — миелосупрессивный синдром, токсический гепатит, астенический синдром на фоне гипоксически-дисметаболической энцефалопатии с синдромом вегетативно-висцеральных нарушений. При контрольной КТ после восьми блоков отмечалось некоторое уменьшение размеров массы переднего средостения. В мае 2015 года проведен курс лучевой терапии на область средостения в суммарной дозе 34 ГР. Осложнений не отмечено. При контрольной КТ в июле 2015 отмечалось некоторое уменьшение размеров массы переднего средостения и появление асептического некроза в головках обеих плечевых и бедренных костей, по поводу чего получала хондропротекторы и иломедин. При контрольном обследовании в июне 2017 г. констатирована ремиссия.

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Выводы

1. В связи с участвовавшими случаями развития остеонекрозов на фоне проводимой ПХТ онкогематологических заболеваний и бессимптомности его течения у детей старше 10 лет целесообразно тщательно оценивать специфические жалобы в отношении поражения опорно-двигательного аппарата и прово-

дить МРТ в определенные отрезки времени на протяжении лечения.

2. Полученных данных недостаточно для оценки вмешательств, направленных на предотвращение прогрессирования остеонекроза и функциональных нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin NL, Feltbower R, Kinsley S et al. (2017). Osteonecrosis in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a national questionnaire study. *BMJ Paediatrics Open*. 1:1–7.
2. Amin NL, Kinsey S, Feltbower R et al. (2015). Analysis of Long-Term Outcomes, Management and Prevalence of Osteonecrosis in UKALL 2003: 3.5% of Adolescents and Young Adults over 10 Years of Age with Acute Lymphoblastic Leukaemia Required Hip Replacement. *Blood*. 126(23):2083–2083.
3. Girard P, Auquier P, Barlogis V et al. (2013). Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica*. 98(7):1089–1097.
4. Heneghan MB, Rheingold SR, Li Y. (2016). Treatment of Osteonecrosis in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 16(4):223–229.
5. Kuhlen M, Kunstreich M, Krull K et al. (2017). Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic challenge. *Blood advances*. 1(14): 981–994.
6. Kunstreich M, Kummer S, Laws H-J et al. (2016). Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 101(11):1295–1305.
7. Liu LH, Zhang QY, Sun W, Li ZR, Gao FQ. (2017). Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Femoral Head: Detection, Diagnosis, and Treatment in Earlier Stages. *Chin Med J*. 130:2601–2607.
8. Marenzana M, Arnett TR. (2013). The Key Role of the Blood Supply to Bone. *Bone Research*. 1:203–215.
9. Muller HL, Langer T, Schnabel D. (2015). Growth and bone metabolism after oncological disease in childhood and adolescence. *Monatsschr Kinderheilkd*. 163(2):135–141.
10. Riccio I, Pota E, Marcarelli M et al. (2016). Osteonecrosis as a complication in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *La Pediatria Medica E Chirurgica*. 38(3):80–86.

Сведения об авторах:

Макеева Наталья Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.
Одинец Юрий Васильевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.
Поддубная Ирина Николаевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Статья поступила в редакцию 17.07.2018, принята к печати 24.11.2018.