

Адамчук Н.М.¹, Сорокіна О.Ю.²¹ ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Больовой синдром у дітей із гемобластозами. Сучасний стан проблеми

Резюме. На сьогодні больовой синдром у дітей із гемобластозами залишається актуальною проблемою. Навіть за наявності сучасних знеболювальних препаратів, на жаль, не завжди вдається успішно усунути біль і запобігти його негативним наслідкам. У пацієнтів з онкопатологією часто має місце больовой синдром змішаного типу, з невропатичним компонентом. Якщо невропатичний тип болю в дорослих широко вивчається, є багато мультицентрових досліджень, то в дітей і підлітків цей тип вивчався рідко. Метою роботи є обґрунтування вибору напрямку дослідження больового синдрому в дітей із гемобластозами на основі аналізу літератури. У статті наведено аналіз літературних джерел, опублікованих з 2008 по 2018 рік у базах даних Cochrane Library, Medline, Scopus, Pubmed. Описані випадки проявів больового синдрому при маніфестації захворювання й наведені дані досліджень розвитку болю після застосування вінкристину, аспарагінази. Однак залишається чимало невивчених питань стосовно впливу інших хіміопрепаратів на формування нейропатій, взаємозв'язку віку й статі при формуванні інтенсивності больового синдрому, наявності невропатичного компоненту болю в дітей з лейкозами при гострому больовому синдромі, ефективності різних видів знеболювання та якості життя після застосованого знеболювання. Недостатньо даних щодо ефективності застосування препаратів габапентину при комплексній терапії гострого больового синдрому в дітей із лейкозами з метою зменшення тривалості терапії опіатами й профілактики хронізації болю з астенізацією. Отже, вивчення цих питань допоможе вчасно приймати рішення щодо виду й тривалості знеболювальної терапії й запобігати негативним наслідкам.

Ключові слова: діти з гемобластозами; больовой синдром; невропатичний біль у дітей; габапентин; огляд

Больовой синдром у дітей із гемобластозами залишається актуальною проблемою як в онкогематологічних відділеннях, так і у відділеннях інтенсивної терапії. На сьогодні за наявності сучасних знеболюючих препаратів, на жаль, не завжди вдається успішно усунути больовой синдром і запобігти його негативним наслідкам навіть у дорослих. Що ж стосується дітей, то питання своєчасного й адекватного знеболювання й досі посідає одне з перших місць у дитячій анестезіології.

Значну частку в дитячій онкології становлять гемобластози — 30 % всіх онкозахворювань дитячого віку. Згідно з даними Національного канцерреєстру України, захворюваність на гемобластози збільшилась з 1,5 випадку на 100 000 дітей віком від 0 до 17 років у 1998 р. до 4,6 випадку у 2016 р. [1].

Найбільш поширеними проявами гемобластозів у дітей є гострі лейкози (майже 70 % від усіх форм гемобластозів). Протягом останніх 50 років було досягнуто значних успіхів у розвитку хіміотерапії, розроблені ефективні протоколи лікування гострих лейкозів залежно від морфологічних форм. На сьогодні частка виживання з досягненням тривалої ремісії в дітей із гемобластозами становить більше ніж 80 %. На жаль, ефективні хіміопрепарати, окрім лікувальної дії, мають масу негативних наслідків [2]. Одним із цих наслідків є саме больовой синдром.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає біль як «неприємне сенсорне й емоційне переживання, що пов'язане з реальним або потенційним ушкодженням тканин або описується в термінах такого ушкодження» [3]. Це визначення під-

креслює як фізичну, так і емоційну природу болю. Доповнення до цього визначення стосується болю в дітей: «неспроможність висловлюватись вербально не виключає можливості того, що людина відчуває біль і потребує знеболювальної терапії» [4]. Діти середнього шкільного віку й підлітки при бесіді з лікарем вже в змозі конкретно вказати місце локалізації болю й досить чітко сформулювати скарги. У маленьких дітей найчастіше при огляді ми бачимо плач і негативізм. Особливо це стосується маленьких дітей, що потребують лікування в умовах відділення інтенсивної терапії й змушені деякий час перебувати без батьків [5]. Виділяються такі типи болю: ноцицептивний, нейропатичний і психогенний. У свою чергу, ноцицептивний біль складається із соматичного й вісцерального. Та найчастіше в практиці лікар зустрічається з проявами болю змішаного типу, особливо в пацієнтів з онкопатологією. Якщо нейропатичний тип болю в дорослих широко вивчається, є багато мультицентрових досліджень, то в дітей та підлітків цей тип вивчався рідко [6]. За тривалістю біль розподіляють на гострий, хронічний, епізодичний або рецидивуючий, проривний, спровокований (рухами тощо), біль після закінчення дії препарату [6]. Прийнято вважати, що гострий біль може тривати до 6 тижнів, а в онкологічних хворих — до 3 місяців. Однак при онкопатології хронічний біль виникає незалежно від проміжку часу. Про хронічний біль слід говорити тоді, коли він перестає виконувати захисну чи сигнальну функцію й починає негативно впливати на психіку, кровообіг, стан органів і систем, імунітет, призводить до порушень гомеостазу [7]. Підтримувати біль, змінювати його інтенсивність і якість може не тільки пухлина, але й поєднання таких факторів, як зміни в психоемоційному статусі, наявність супутніх захворювань, вплив протипухлинної терапії, інфікування, некроз тканин і патологічні переломи. Токсична дія хіміопрепаратів при лікуванні гемобластозів досить часто призводить до ускладнень, що потребують корекції в умовах відділення інтенсивної терапії. У цих випадках до формування больового синдрому долучається й так званий синдром перебування у відділенні інтенсивної терапії (post intensive care syndrome) [8]. Різні діти, як і дорослі, відчувають біль по-різному при однакових проявах захворювання. Досить часто на сприйняття болю впливає емоційний статус дитини, оточення, ставлення до хвороби самої дитини та її батьків. Прояви болю в дитини специфічно впливають на її стан: дитина стає дратівливою, порушується сон, виникає відчуття страху, замкненість, можлива відмова від їжі [7].

Досить частою скаргою при маніфестації гострого лейкозу в дітей є скарги на біль у кістках. Так, N. Brix вказує в результатах дослідження, що з 285 дітей у 53 (18,5 %) відмічались скарги на локалізований біль у суглобах [9]. B. Scanlan описує локалізований біль у кістках [10], а M.S. Latha наводить випадок нетипового прояву болю в спині у дитини з гострим лімфобластним лейкозом [11]. І це стосується тільки початку захворювання, ще до проведення специфічної

терапії. Надалі практикуючий лікар стикається з численними побічними діями хіміопрепаратів. Так, у своїй статті E. Рекрак наводить приклад розвитку невропатичного болю в дитини, яка отримувала вінкристин [12]. K.A. Schappacher торкається проблеми формування хронічного невропатичного болю у віддалені проміжки часу після приймання вінкристину шляхом моделювання на щурах [13]. E.M. Lavoie Smith і L. Li наводять дані проведеного у 2015 році дослідження, до якого увійшли 128 дітей віком від 1 до 18 років, які отримували терапію вінкристином. Спостереження тривало 12 місяців, для виявлення невропатичного компонента була задіяна дитяча шкала оцінки невропатичного болю. Під час спостереження було виявлено, що в 78 % дітей розвинулась клініка невропатичного болю, причому більш сильний прояв відмічався в дітей старшого віку [14]. У 2017 році H.F. Nazir, Al Futaisi, M. Zacharia et al. опублікували ретроспективний аналіз даних за 10 років (з 2006 по 2016 роки) стосовно 103 дітей, які отримували вінкристин. Так, у 19 дітей (9 дівчаток і 10 хлопчиків) віком від 2,5 до 14 років розвинулась нейропатія. Симптоми виникли після 2–11 доз препарату. Спостерігалось ураження вегетативної нервової системи й черепних нервів, що проявлялось порушенням серцевого ритму у вигляді тахі- або брадикардії, болем у животі, запорами, втратою слуху. У двох пацієнтів розвинувся псевдобульбарний синдром [15]. J.V. Arcos-Machancoses, S. García-Williams вказують на розвиток вираженого головного болю в дітей з лейкозами на фоні хіміотерапії [16]. На формування больового синдрому також впливає шлях введення препаратів, діагностичні маніпуляції тощо. Наприклад, при спостереженні за дітьми, які отримували аспарагіназу, виявлено розвиток вираженого больового синдрому в місцях введення препарату, що зберігався тривалий час [17]. Досить поширеним є і так званий постпункційний головний біль, адже терапія лейкозів потребує частих люмбальних пункцій з метою діагностики й інтратекального введення хіміопрепаратів [18, 19]. E. Martínez-Cayuelas, R. Domingo-Jiménez та співавт. наводять результати ретроспективного дослідження неврологічного статусу в дітей з онкогематологічними захворюваннями за період з 1997 по 2012 роки. Усього було задіяно 157 дітей, 145 — без інфільтрації нервової системи пухлиною, 8 — з інфільтрацією. Найбільш частими проявами неврологічних порушень були невропатії (31 %), порушення свідомості (27 %), судоми (22 %), головний біль (12 %). Також під час дослідження було доведено, що найбільш тяжкі прояви неврологічних порушень виявлені в дітей, молодших від 6 років, і дітей після трансплантації кісткового мозку [20]. У статті L.L. Dupuis, X. Lu та H.R. Mitchell описані дані проспективного дослідження щодо розвитку тривоги й болю в дітей з гемобластозами, які отримують хіміотерапію протягом першого року лікування. У результатах дослідження вказано, що всі діти страждають від болю й тривоги у зв'язку з процедурами, що проводяться [21]. Щодо якості життя у проведеному у 2017 році

дослідженні виявлено: діти молодшого віку більш гостро реагують на лікувальні процедури, що проявляється больовим синдромом [22].

Для кожного типу болю існує свій тип знеболювання. Так, при ноцицептивному болі різного ступеня інтенсивності використовують опіати, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), регіонарні блокади. При невропатичному — антидепресанти й антиконвульсанти. Психогенним болем займаються психологи й психотерапевти. Проте часто больовий синдром у дітей маскується апатією, негативізмом, депресією, відмовою від їжі. В умовах інтенсивної терапії біль найчастіше розпізнають, спираючись на дані кардіомоніторингу, вентиляційної функції, лабораторних показників. І найчастіше використовуються схеми знеболювання опіатами або НПЗЗ. Ефект знеболювання опіатами досить високий, проте тривале застосування призводить до низки негативних наслідків, починаючи від збільшення тривалості перебування пацієнта в стаціонарі й закінчуючи розвитком гемодинамічних, дихальних, гастроінтестинальних, психоемоційних порушень. Застосування ж НПЗЗ у багатьох випадках не усуває біль повністю, що призводить до посилення страждань пацієнта й погіршення відгуку на терапію основного захворювання [6, 7]. Недостатньо усунений больовий синдром, тривале застосування опіатів, токсичний вплив протипухлинних засобів на нервову систему призводять до хронізації болю, розвитку периферичних полінейропатій, астеничного синдрому, психоемоційних порушень і зниження якості життя [23, 24].

На жаль, немає достатньої кількості даних щодо ефективності застосування антидепресантів (препаратів габапентину) при комплексній терапії гострого больового синдрому з метою зменшення тривалості терапії опіатами й профілактики хронізації болю з астенизацією. У дітей застосування габапентину достатньо описане лише при лікуванні хронічного невропатичного неканцерогенного болю, як при цукровому діабеті, демієлінізуючих захворюваннях. Наведені результати досліджень про позитивну динаміку під час застосування габапентину [25]. Та порівняно з результатами досліджень у дорослих пацієнтів даних занадто мало. У літературі вказується доволі багато позитивних результатів застосування габапентину дорослим пацієнтам при різноманітному невропатичному болі, у тому числі при онкогематологічних захворюваннях [26–29]. У протоколах лікування гострих лейкозів у дітей препарати габапентину посідають останні місця й рекомендовані при хронічних больових синдромах, в основному через те, що немає достатньо даних про їх комбіноване застосування для усунення гострого болю. У рекомендаціях ВООЗ навіть піднімається питання про малочисленність досліджень з проблеми лікування больового синдрому дітей [6].

Отже, незважаючи на наведені дані, все одно залишається чимало невивчених питань стосовно часового проміжку розвитку болю в дітей після хіміотерапії, впливу інших хіміопрепаратів на фор-

мування нейропатій, взаємозв'язку віку й статі при формуванні інтенсивності больового синдрому, наявності невропатичного компонента болю в дітей з лейкозами при гострому больовому синдромі, ефективності різних видів знеболювання в дітей із гемобластозами та якості життя після застосованого знеболювання. Це диктує необхідність пошуку оптимальних шляхів діагности, лікування й профілактики хронізації гострого больового синдрому в дітей із гемобластозами з урахуванням патогенетичних механізмів і вікових особливостей. Актуальним є комплексне дослідження типу й інтенсивності гострого больового синдрому після хіміотерапії гемобластозів і взаємозв'язку між методами знеболювання й ступенем хронізації болю. Вивчення цих питань допоможе вчасно приймати рішення щодо виду й тривалості знеболювальної терапії й запобігати негативним наслідкам.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. <http://www.ncru.inf.ua/publications/>
2. WHO model formulary for children. — Geneva: World Health Organization, 2010.
3. Loeser J.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology / Loeser J.D., Treede R.D. // *Pain*. — 2008. — № 137. — P. 473–477.
4. Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. / Merskey H., Bogduk N., eds. — Seattle: WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1994.
5. Bettle A. Supporting Parents' Pain Care Involvement With Their Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Qualitative Interpretive Description / Bettle A., Latimer M., Fernandez C., Hughes J. // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* — 2018. — № 35(1). — P. 43–55. doi: 10.1177/1043454217727518
6. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. — Geneva: World Health Organization, 2012.
7. Ульрих Г.Э. Лечение хронической боли у детей с онкозаболеваниями / Ульрих Г.Э. — СПб.: Медицинское учреждение «Детский хоспис», 2013.
8. Gautam R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview / Gautam R., Sankalp Y., Raj K. // *J. Transl. Int. Med.* — 2017. — № 5(2). — P. 90–92.
9. Brix N. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children / Brix N., Rosth j S., Herlin T., Hasle H. // *Arch. Dis. Child.* — 2015. — № 100(9). — P. 821–825. doi: 10.1136/archdischild-2014-307751
10. Scanlan B. Acute leukaemia presenting with isolated bone pain / Scanlan B., Nadeem M., Ryan M., Smith O., O'Marcaigh A., Coghlan D. // *Arch. Dis. Child.* — 2013. — № 98(10). — P. 771.
11. Latha M.S. Back pain: An unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia — A case report and review of literature / Latha M.S., Thirugnanasambandam R.P., Venkatraman P., Scott J.X. // *J. Family Med. Prim. Care.* — 2017. — № 6(3). — P. 657–659. doi: 10.4103/2249-4863.222020

12. Pekpak E. Toxicity of Vincristine Combined With Posaconazole in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia / Pekpak E., Ileri T., Ince E., Ertem M., Uysal Z. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2018. — № 40(5). — P. 309-310.
13. Schappacher K.A. Early life vincristine exposure evokes mechanical pain hypersensitivity in the developing rat / Schappacher K.A., Styczynski L., Baccei M.L. // *Pain.* — 2017. — № 58(9). — P. 1647-1655.
14. Lavoie Smith E.M. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia / Lavoie Smith E.M., Li L., Chiang C., Thomas K. et al. // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2015. — № 20(1). — P. 37-46.
15. Nazir H.F. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement / Nazir H.F., AlFutaisi A., Zacharia M. et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2017. — № 64(12).
16. Arcos-Machancoses J.V. Headache, hypertension and seizures / Arcos-Machancoses J.V., Garcia-Williams S., Fuentes-Socorro C., Fernández-Navarro J.M., Menor-Serrano F., Verdeguer-Miralles A. // *J. Paediatr. Child Health.* — 2015. — № 51(12). — P. 1239-1241.
17. Hasan H. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review / Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., Howard A.F., Goddard K. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2017. — № 64(1). — P. 81-88.
18. Apiliogullari S. Postdural puncture headache: a neglected complication after lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia / Apiliogullari S., Arun O., Celik D. // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — № 19(4). — P. 769-770.
19. Whitlow P.G. Topical analgesia treats pain and decreases propofol use during lumbar punctures in a randomized pediatric leukemia trial / Whitlow P.G., Saboda K., Roe D.J., Bazzell S., Wilson C. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2015. — № 62(1). — P. 85-90.
20. Martínez-Cayuelas E. Neurological complications in the population of children with leukaemia / Martínez-Cayuelas E., Domingo-Jiménez R., Pascual-Gázquez J.F. et al. // *Rev. Neurol.* — 2015. — № 60(3). — P. 108-114.
21. Dupuis L.L. Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group / Dupuis L.L., Lu X., Mitchell H.R., Sung L. et al. // *Cancer.* — 2016. — № 122(7). — P. 1116-1125.
22. Eiser C. Prospective evaluation of quality of life in children treated in UKALL 2003 for acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study / Eiser C., Stride C.B., Vora A., Goulden N. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2017. — № 64(11).
23. Armstrong G.T. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study / Armstrong G.T., Kawashima T. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — № 32(12). — P. 1218-1227.
24. Пономарев В.В. Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях / Пономарев В.В., Жарикова А.В. // *Медицинские новости.* — 2011. — № 1.
25. Cooper T.E. Antiepileptic drugs for chronic non cancer pain in children and adolescents / Cooper T.E., Wiffen P.J., Heathcote L.C., Clinch J., Howard R., Krane E. et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2017. — Issue 8. Art. No.: CD012536. DOI: 10.1002/14651858.CD012536.pub2
26. Banerjee M. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy / Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B. et al. // *Indian J. Pharmacol.* — 2013. — № 45(4). — P. 334-338.
27. Armstrong G.T. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy / Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B. et al. // *Indian J. Pharmacol.* — 2013. — № 45(4). — P. 334-338.
28. Hall G.C. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population / Hall G.C., Morant S.V., Carrol D. et al. // *BMC Family Practice.* — 2013. — № 14. — P. 28.
29. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Methods of Treating Chronic Pain. Report No: 177/1+2. — 2006. — http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content1/1/chronic_pain_summary.pdf (accessed 21/08/2016).

Отримано 25.05.2018 ■

Адамчук Н.М.¹, Сорокина Е.Ю.²

¹ ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Болевой синдром у детей с гемобластозами. Современное состояние проблемы

Резюме. Сегодня болевой синдром у детей с гемобластозами все еще остается актуальной проблемой. Даже при наличии современных обезболивающих препаратов, к сожалению, не всегда удается полностью устранить болевой синдром и предупредить его негативные последствия. У пациентов с онкопатологией часто имеет место болевой синдром смешанного типа, с наличием нейропатического компонента. И если нейропатический тип боли у взрослых всесторонне изучается, есть много мультицентровых исследований, то у детей и подростков данный тип изучался редко. Поэтому целью данной работы является обоснование выбора направления исследования болевого синдрома у детей с гемобластозами на основа-

нии анализа литературы. В статье представлен анализ литературных источников, опубликованных с 2008 по 2018 год в базах данных Cochrane Library, Medline, Scopus, Pubmed. Описаны случаи проявления болевого синдрома при манифестации заболевания и представлены данные исследований развития боли после лечения винкристином и аспарагиназой. Однако остается довольно много неизученных вопросов относительно влияния других химиопрепаратов на развитие нейропатий, взаимосвязи возраста и пола при формировании интенсивности болевого синдрома, наличия нейропатического компонента боли при остром болевом синдроме, эффективности разных видов обезболивания и качества жизни после

их применения у детей с гемобластозами. Недостаточно данных об эффективности применения препаратов габапентина при комплексной терапии острого болевого синдрома у детей с лейкозами с целью сокращения длительности применения опиатов, а также профилактики хронизации боли с астенизацией. Из этого следует, что

изучение данных вопросов поможет вовремя принимать решение относительно выбора вида и длительности обезболивающей терапии, а также препятствовать негативным последствиям.

Ключевые слова: дети с гемобластозами; болевой синдром; нейропатическая боль у детей; габапентин; обзор

N.M. Adamchuk¹, O.Yu. Sorokina²

¹ State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

² State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Pain syndrome in children with hemoblastosis. Current state of the problem

Abstract. Today, the pain syndrome in children with hemoblastosis is still a topical problem. Even with modern anesthetic drugs, it is not always possible to completely eliminate the pain syndrome and prevent the development of associated negative consequences. Patients with cancer often suffer from pain of mixed type, with the presence of neuropathic component. And if the neuropathic type of pain in adults has been widely studied, and there is a lot of multicenter studies, then in children and adolescents, this type was studied rarely. The purpose of this work is to justify the choice of direction for studying pain in children with hemoblastosis based on the literature review. The article presents an analysis of literature sources published from 2008 to 2018 in the databases of the Cochrane Library, Medline, Scopus, PubMed. The cases of pain syndrome signs during the manifestation of the disease are described, as well as data on the development of pain after treatment with vincristine and as-

paraginase. However, there are quite a few unexplored questions regarding the influence of other chemotherapy drugs on the development of neuropathies, the relationship between age and sex in the formation of pain syndrome, the presence of neuropathic pain component in acute pain syndrome, the effectiveness of different types of anesthesia, and the quality of life after their use in children with hemoblastosis. Regarding pain therapy, there is not enough data on the effectiveness of gabapentin drugs in the comprehensive therapy of acute pain in children with leukemia in order to reduce the duration of opiate use and to prevent chronic pain and asthenia. From this it follows that the study of these issues will help to make in time a decision regarding the choice of the type and duration of pain therapy, as well as to prevent the development of negative consequences.

Keywords: children with hemoblastosis; pain syndrome; neuropathic pain in children; gabapentin; review