

© М.Ю. Сульженко, Н.М. Головченко, 2011

УДК 616.36+616.37] – 053.2: 616.42

М.Ю. СУЛЬЖЕНКО, Н.М. ГОЛОВЧЕНКО

Луганський державний медичний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра педіатрії, Луганськ

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

У статті представлені результати дослідження сполученого ушкодження печінки та підшлункової залози, обумовлених проявами специфічного процесу, токсичною дією поліхіміотерапії, а також наслідками ятрогенних вірусних гепатитів при лімфопроліферативних захворюваннях у дітей. Проведене дослідження показало, що найнесприятливіший вплив на підшлункову залозу мають L-аспарагіназа та глюкокортикостероїди, що іноді навіть призводить до тимчасового призупинення поліхіміотерапії. Виявлені зміни потребують застосування в терапії цих станів принаймні гепатопротекторної терапії, що дозволяє досягти значного зменшення цитолітичних процесів у печінці, явищ токсичної панкреатопатії, поліпшення загального стану та клініко-лабораторної симптоматики, та забезпечує відновлення поліхіміотерапії в коротший термін, а також зменшує й попереджає розвиток ускладнень з боку гепато-біліарної системи в подальшому.

Ключові слова: гепатит, панкреатопатія, лімфопроліферативні захворювання, ускладнення поліхіміотерапії, діти

Вступ. Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ) у дітей сьогодні залишаються актуальною проблемою сучасної медицини, незважаючи на достатньо глибоке їх вивчення. Сучасні протоколи поліхіміотерапії (ПХТ) цих захворювань є достатньо ефективними й дозволяють у 50 – 90 % випадків (в залежності від нозологічної форми онкопроцесу) досягти тривалої клініко-гематологічної ремісії та подовжити термін безвипадкової виживаності цього контингенту хворих [2, 3, 5]. Проте, складною є проблема формування великої кількості ускладнень з боку багатьох органів та систем, що часто призводить до призупинення протокольної терапії, чим сприяє погіршенню прогнозу основного захворювання. Отже, одним із перспективних напрямків є пошук ефективної супровідної терапії при ЛПЗ.

В цьому аспекті викликає інтерес проблема взаємодії гепато- та панкреатогенної дисфункції. Генез ушкодження печінки та підшлункової залози у дітей з ЛПЗ багатогранний. В першу чергу має місце ураження органів специфічним процесом. Крім того, вагомим фактором ураження печінки є ризик зараження парентеральними гепатитами через часту необхідність проведення гемотрансфузій, а також переливання інших компонентів крові (свіжозаморожена плазма, тромбоконцентрат тощо) у дітей в стані важкої мієлосупресії на тлі ПХТ. Але найсуттєвішою у патогенезі гепатиту у дітей з ЛПЗ є роль токсичного фактору, тобто наслідки токсичного впливу цитостатиків [1, 2].

Майже ті самі процеси відбуваються й в підшлунковій залозі. На неї цитостатики також мають шкідливий вплив, виразність проявів яких досить індивідуальна і залежить від цілої низки факторів. Так, максимальної виразності недостатність панкреатичного травлення зазнає в періоді цитопенічного синдрому. Особливо агресивною щодо панкреатопатії є L-аспарагіназа. Вона є першим і поки

що єдиним препаратом ферментного походження, що вживається для лікування гострих лейкозів та неходжкінських лімфом у дітей [4, 6, 7]. Цитостатичні механізми впливу L-аспарагінази значно відрізняються від механізму дії інших протипухлинних препаратів та направлені на зміни біохімічного гомеостазу, на порушення обмінних процесів у клітинах. Провідним у механізмі протилейкозної дії L-аспарагінази є той факт, що фермент в організмі, особливо у лейкозних клітинах з високою проліферативною активністю, створює дефіцит аспарагіна. До того ж, виснаження аспарагіна, в свою чергу, впливає на мембрани лейкозних клітин, їх метаболізм та ділення. Саме тому, чутливість клітин та тканин пов'язана з аспарагінзалежністю клітин [4, 6].

Раніше вважали, що потреба у екзогенному аспарагіні є унікальною властивістю лімфом, які відповідають на введення аспарагінази. Проте, пізніше було показано, що нормальні лімфоцити також потребують екзогенного аспарагіну. Виявлена схожість між клітинами лімфоїдних пухлин та нормальними лімфоцитами за вмістом глікопротеїдів у клітинній стінці. Тому руйнуванню позаклітинного пулу аспарагіну та лізису можуть підлягати не тільки клітини пухлин, але й нормальні лімфоцити, що, в свою чергу може призводити до розвитку тимчасових лімфопеній та короткотривалих ремісій при лімфолейкозах [4, 7]. Метаболічні зсуви в організмі під впливом аспарагінази пов'язані з обміном аспарагіну. Відомо, що більша частина аспарагіну, необхідного для організму, синтезується клітинами печінки. Отже найсуттєвіші, ранні і найбільш відчутні біохімічні зміни, що виникають під дією аспарагінази – це пригнічення білкового синтезу. Реалізація шкідливої дії аспарагінази на підшлункову залозу відбувається за рахунок ендокринної дисфункції (індукована гіперглікемія, кетоацидоз), а також екзокринної

недостатності (діарея), можливий також розвиток геморагічного панкреатиту. Таким чином, максимальної токсичної дії зазнає печінка, підшлункова залоза, нирки, та центральна нервова система [8].

Має значення також безпосередній взаємозв'язок між печінкою та підшлунковою залозою, взаємообтяження побічної дії. У цьому зв'язку до комплексу лікувальних заходів доцільно додавати засоби, що направлені на підвищення функціональних властивостей печінки, а саме препарати із гепатопротекторними властивостями [9, 10].

Мета дослідження. Проаналізувати частоту ураження печінки та підшлункової залози у дітей на ЛПЗ.

Матеріали та методи. Під нашим наглядом перебували 112 дітей з онкогематологічними захворюваннями (гострий лімфобластний (ГЛЛ) та мієлобластний лейкози (ГМЛ), лімфогранулематоз (ЛГМ), неходжкінська лімфома (НХЛ), лангергансовоклітинний гістіоцитоз (ЛКГ), хронічний мієлобластний лейкоз (ХМЛ)). Оцінка стану печінки та підшлункової залози проводилася за клініко-лабораторними ознаками, даними ультразвукового дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз розподілу онкогематологічних захворювань у дітей показав, що найвагомішу їх частку складала ГЛЛ – 59,8 % (рис. 1). Далі, послідовно зменшуючись: ЛГМ – 12,5 %, ЛКГ – 10,7 %, НХЛ – 9,8 %, ОМЛ – 4,5 %, та ХМЛ – 2,7 %.

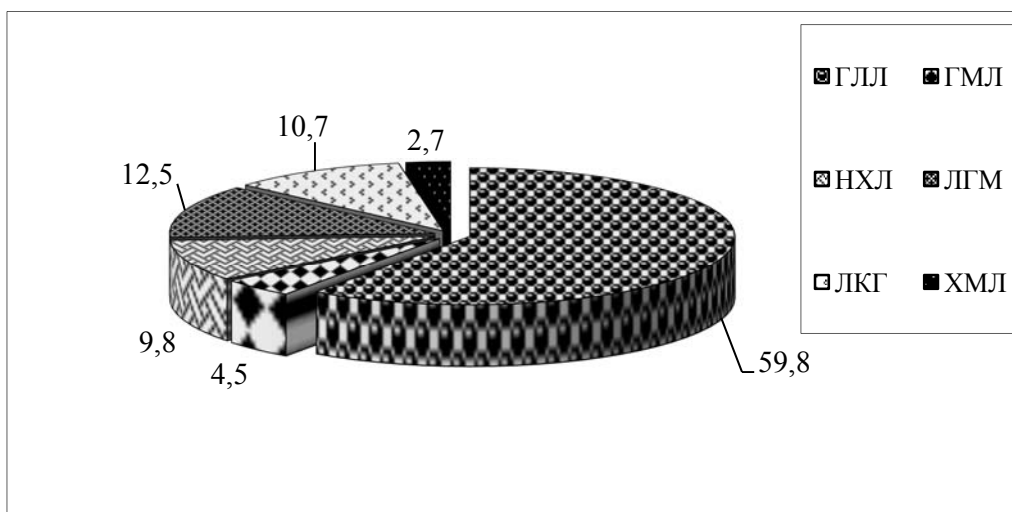


Рис. 1 Розподіл онкогематологічних захворювань у дітей Луганської області у відсотках (дані за 2010 рік).

Слід зауважити, що такий розподіл є достатньо типовим для онкогематологічних захворювань в дитячому віці, й додатково підтверджує провідну роль ГЛЛ у структурі ЛПЗ. Саме ГЛЛ потребують у своєму лікуванні використання L-аспарагінази.

За результатами клініко-лабораторного дослідження у всіх дітей на тлі ПХТ мали місце пошкодження печінки принаймні у вигляді токсичного гепатиту з проявами больового, астеновегетативного, диспепсичного синдромів, змінами лабораторних показників функції печінки (наявність цитолітичного, холестатичного синдромів, погіршення показників ліпідного, білкового та вуглеводного обміну).

Проте, розвиток панкреатопатії констатований у меншій кількості пацієнтів на ПХТ – 12, причому всі ці випадки були спостережені у групі дітей із ГЛЛ та НХЛ (15,4 % цієї групи). Діти мали скарги на біль (інтенсивний, нападоподібний, що іноді опоясує, локалізується в середній частині надчревної області і ліворуч від серединної лінії). Диспептичний синдром характеризувався постійною нудотою, неприборканою блювотою, що не приносила полегшення. У 3,8 % пацієнтів констатовані

ознаки зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності (рясний, пінистий, напіввідкидний стілець і метеоризм). Був присутній також астеновегетативний синдром: загальна слабкість, головний біль, емоційна лабільність, запаморочення, порушення сну.

У всіх пацієнтів з панкреатопатією спостережені характерні зміни при ультразвуковому дослідженні підшлункової залози. У 2,6 % випадків панкреатопатія супроводжувалась збільшенням рівня α -амілази у сироватці крові та сечі, транзиторною гіперглікемією та глюкозурією. Констатований 1 випадок розвитку цукрового діабету.

Лікувальна тактика у пацієнтів з сполученою гепато- та панкреатопатією включала призначення гепатопротекторів, враховуючи, що специфічної панкреатопротекторної терапії не існує, проте покращення роботи гепатобіліарної системи призводить до зменшення негативного впливу на інші гепатозалежні органи, в тому числі і підшлункової залози. В жодному випадку гепатопротекторного лікування не було зареєстровано побічних явищ. Отже, наступне проведення ПХТ у дітей супроводжувалося менш виразними токсичними проявами як з боку печінки, так й з боку підшлункової залози.

зи, що не тільки дозволило проводити лікування основного захворювання з мінімальною пролонгацією, але й мало профілактичні властивості щодо подальшого проведення ПХТ.

Висновки. 1) Найчастішими онкогематологічними захворюваннями у дітей є гострі лімфобластні лейкомії, які складають близько 2/3 всієї структури цих захворювань.

2) Тісний морфо-функціональний зв'язок між печінкою та підшлунковою залозою обумовлює сполучене ушкодження цих органів у дітей з ЛЛЗ,

що потребує врахування під час призначення супровідної терапії ускладнень ПХТ.

3) Максимальної «агресії» щодо підшлункової залози має L-аспарагіназа, яка застосовується саме в терапії ГЛЛ.

4) У цьому зв'язку до комплексу лікувальних заходів необхідно додавати засоби, що направлені на підвищення функціональних властивостей печінки, що в свою чергу сприятиме принаймні частковому розвантаженню функціональної панкреатичної недостатності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гейне Г. Діагностичні і терапевтичні стандарти в педіатричній онкології / Гейне Г., Кройтціг У.; пер. з нім. на рос. Донської С.Б. — Львів: Медицина світу, 2000. — 132 с.
2. Гематология детского возраста. Руководство для врачей / под ред. Н.А.Алексеева. — СПб., 1998. — 544 с.
3. Детская онкология: Руководство для врачей. — СПб: СпецЛит, 2002. — 351 с.
4. Олійниченко П.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей / Олійниченко П. И., Булкина З.П., Синиборова Т.И. — Київ, «Здоров'я», 2001. — 302 с.
5. Павлова М.П. Гематологические болезни у детей / под ред. М.П. Павловой. — Минск: Вышэйшая школа, 1996. — 440 с.
6. Avramis V.I. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic relations of asparaginase formulations the past, the present and recommendations for the future / Avramis V.I., Panosyan E.H. // Clin. Pharmacokinet. — 2005. — Vol. 44. — №4. — P. 367—393.
7. Muller H.J. Use of L-asparaginase in childhood ALL / Muller H.J., Boos J. // Critical reviews in Oncology/Hematology. 1998. — Vol. 28. — P. 97—113.
8. Pui C.H. Risk Factors for Hyperglycemia in Children with Leukemia, receiving L-Asparaginase and Prednisone / Pui C.H. // J.Ped. — July. — 1981. — Vol. 99, № 16. — P. 46—50.
9. Ioanides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medical drugs / Ioanides C. // Xenobiotica. — 2002. — Vol. 32, № 4. — P. 451 — 578.
10. Saller R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases / Saller R., Meier R., Brignoli R. // Drugs. — 2001. — Vol. 61, № 2. — P. 2035 — 2063.

M.YU. SULZHENKO, N.M. GOLOVCHENKO

Lugansk State Medical University, Faculty of Postgraduate Education, Department of Paediatrics, Lugansk

FEATURES OF LIVER AND PANCREAS DAMAGE IN CHILDREN WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES.

Article deals with the results of researching in liver and pancreas damage caused by manifestations of specific process, toxic action of chemotherapy and also the results of iatrogenic virus hepatitis in children with lymphoproliferative diseases. The carried out research has shown, that the most aggressive influence on pancreas have L-asparaginase and steroids, which sometimes even leads to a temporary suspension of chemotherapy. Revealed changes in therapy requires the usage in treatment of these states hepatoprotective therapy that allows to reach significant reduction of cytolytic processes in the liver, the toxic pancreatopathia signs, improvement of general condition and clinical and laboratory symptoms. The treatment provides realization of chemotherapy within signified terms and it also reduces and prevents development of chemotherapeutic complications in the hepatobiliary system in the future.

Key words: hepatitis, pancreatopathia, lymphoproliferative diseases, complications of chemotherapy, children

Стаття надійшла до редакції: 10.05.2011 р.