



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© С. В. Иванова¹, С. А. Кулева^{1,2}, Э. Д. Гумбатова¹, М. Б. Белогурова²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Увеличение числа выживших после лечения злокачественных заболеваний во всем мире приводит к накоплению сведений о различных неблагоприятных поздних эффектах и осложнениях проведенной агрессивной терапии. Одним из осложнений комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей нередко являются гепатотоксичность и гастро-интестинальная токсичность. В статье рассматриваются вопросы возникновения желудочно-кишечных осложнений после лучевой и химиотерапии. Описаны клиническая картина, возможности диагностики и лечения основных заболеваний и синдромов, связанных с последствиями специфического лечения. Среди инфекционных осложнений акцентировано внимание читателя на таких грозных заболеваниях, как криптоспоридиоз, цитомегаловирусная инфекция, а также вирусные гепатиты В и С. Наиболее частыми последствиями облучения органов брюшной полости являются постлучевой энтерит и вено-окклюзионная болезнь печени, возникновение которой ассоциировано с сочетанным применением цитостатических препаратов и облучения области печени. Развитие гепатотоксичности нередко ассоциировано с проведением высокодозной полихимиотерапии с аллогенной или аутологичной пересадкой периферических стволовых клеток крови, а также с длительным приемом метотрексата у больных с острым лимфобластным лейкозом на этапе поддерживающей терапии. В статье подробно описаны фазы метаболизма лекарственных веществ в печени и патогенез их нарушений. Даны рекомендации по диспансерному наблюдению и обследованию больных с выявленными нарушениями со стороны желудочно-кишечной и гепатобилиарной систем.

Ключевые слова: дети; желудочно-кишечный тракт; отдаленные последствия; желудочно-кишечные осложнения; гепатотоксичность.

GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS OF CANCER TREATMENT IN CHILDHOOD

© S. V. Ivanova¹, S. A. Kuleva^{1,2}, E. D. Gumbatova¹, M. B. Belogurova²

¹N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Gastrointestinal and liver toxicity are ones of the complications of combined modality treatment for malignant tumors in childhood. Issues of gastrointestinal complications after radiation therapy and chemotherapy are considered in article. We describe the clinical presentation, diagnosis and treatment of diseases and syndromes associated with the effects of the specific treatment. Among infectious complications accented reader's attention to such serious complication such as cryptosporidiosis, cytomegalovirus infection, and viral hepatitis B and C. Described in detail the clinical pattern of cytomegalovirus hepatitis and enterocolitis. The most common effects of abdominal irradiation are post-radiation enteritis and venoocclusive disease, the occurrence of which is associated with concomitant use of cytotoxic drugs and radiation the liver. Often the development of hepatotoxicity is associated with high-dose chemotherapy with allogeneic or autologous stem cell transplantation, as well as prolonged use of methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia at the stage of maintenance therapy. The article describes the phase drug metabolism in the liver and pathogenesis of disorders. This article lists the chemotherapy agents, the use of which in the schemes of chemotherapy can induce the development of hepatocellular toxicity. Recommendations for dispensary observation and examination of patients with identified disorders of the gastrointestinal and hepato-biliary system.

Key words: children; gastrointestinal tract; late effects; gastrointestinal complications; hepatotoxicity.

В последние десятилетия отмечается заметный рост показателей выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. По мере улучшения результатов лечения во всем мире увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты противоопухолевой терапии. С ростом числа выживших пациентов накапливаются сведения о частоте побочных эффектов и отдаленных последствий лечения.

Противоопухолевая терапия большинства злокачественных новообразований оказывает токсическое воздействие на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особенно это касается детей, так как клетки детского организма обладают высокой пролиферативной активностью и, соответственно, более чувствительны к цитостатическим эффектам химио- и лучевой терапии. На появление отдаленных последствий нередко оказывают влияние нарушение проницаемости, воспаление слизистой кишечника, активация воспалительного ответа и освобождение цитокинов и свободных радикалов кислорода, нутриционный статус больного и бактериальная флора кишечника. Все эти факторы могут провоцировать появление энтеропатии и мальабсорбции непосредственно во время специфического лечения [15]. Увеличение проницаемости слизистого барьера тонкой и толстой кишки для бактерий способствует возникновению септицемии у иммунокомпромитированных больных. Ферментативная недостаточность поджелудочной железы приводит к мальабсорбции жиров, что усугубляет нарушения в нутриционном статусе. Провоцирует развитие мальабсорбции дефицит витаминов, минералов и других антиоксидантов — важных кофакторов, участвующих в защите мембран энтероцитов от свободных радикалов.

У излеченных после комбинированной терапии больных с вторичными иммунодефицитами, особенно после трансплантации костного мозга, причиной смертности иногда становится инфекционное заболевание ЖКТ. Наиболее часто среди этиологических факторов инфекций выделяют криптоспоридиум и цитомегаловирус.

Спектр клинических проявлений криптоспоридиоза достаточно широк. Наиболее часто эта инфекция манифестирует массивной диареей от 3 до 6 литров в сутки. Потеря жидкости и электролитов быстро приводит к развитию симптомов обезвоживания и выраженных нарушений волемического и водно-электролитного состояний. Из неспецифических симптомов могут отмечаться боли в животе, тошнота и рвота, особенно в тех случаях, когда криптоспоридии поражают желудок. Крайне редко при данной

патологии возникают субфебрильное повышение температуры тела и гриппоподобный синдром — миалгия, головная боль, слабость, анорексия. Этиотропного лечения криптоспоридиоза на настоящий момент не существует, терапия сводится к коррекции водно-электролитного дисбаланса.

Способность цитомегаловируса реактивировать-ся и инвазировать желудочно-кишечный эпителий приводит к развитию вторичных васкулитов, нарушению кровообращения в подслизистом слое и появлению эрозий и изъязвлений слизистой оболочки кишки и нередко, вовлечению не только кишечника, но и печени. Клиническая картина колита или энтероколита включает обильный жидкий стул без патологических примесей, стойкие абдоминальные боли, болезненность толстой кишки при пальпации, значительное снижение массы тела, выраженную слабость, повышение температуры. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки кишки.

Одна из основных клинических форм цитомегаловирусной инфекции — это гепатит, который нередко развивается при заражении реципиентов после пересадки печени, либо больных, инфицированных вирусом во время гемотрансфузий. Особенность поражения печени — частое вовлечение в патологический процесс желчных путей. Цитомегаловирусный гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующего холангита возникают боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность в области печени, повышение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, возможен холестаз. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдается выраженный фиброз и даже цирроз печени [11, 16].

После облучения брюшной полости по поводу лимфомы Ходжкина, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса описано развитие постлучевых энтеритов (острых и хронических) [9]. Острые формы постлучевого энтерита возникают, как правило, через несколько дней после завершения лечения и проявляются симптоматикой в виде тошноты, рвоты и диареи, нередко требующих дегидратационной и дезинтоксикационной терапии.

Симптомы хронического постлучевого энтерита могут появиться даже по прошествии многих лет после окончания лучевой терапии. Тяжесть фиброзных изменений в ЖКТ зачастую зависит от дозы лучевой терапии: после 40–50 Гр изменения появляются у 5% больных, при дозе более 60 Гр — у 36% пациентов [9]. Среди факторов риска выделяют также хирургическое вмешательство на органах

брюшной полости в анамнезе и использование таких цитостатиков, как актиномицин-D, доксорубицин, блеомицин и 5-фторурацил [2].

Гепатотоксичность. Вопросы поздней гепатотоксичности в литературе освещены мало. В основном они касаются вено-окклюзионной болезни (ВОБ) печени, реакции «трансплантант-против-хозяина» (РТПХ) и посттрансфузионных гепатитов [11].

В таблице 1 перечислены химиопрепараты, использование которых в схемах полихимиотерапии также индуцирует развитие гепатоцеллюлярной токсичности.

Одним из наиболее гепатотоксичных препаратов является метотрексат, применяющийся при лечении лейкозов, лимфом, опухолей мозга, остеогенной саркомы. Гепатотоксичность, возникающая после применения метотрексата, характеризуется значительным повышением активности печеночных ферментов, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Клиническая картина, как правило, стерта: больной может предъявлять жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту. При физикальном осмотре обращает на себя внимание увеличение печени в размерах. Длительный ежедневный пе-

роральный прием препарата в 2 раза чаще, чем парентеральное введение приводит к фиброзу и циррозу печени [14]. В исследованиях второй половины XX в. было показано, что фиброз печени развивается у 80% детей, которые по поводу острого лимфобластного лейкоза ежедневно на протяжении 2–2,5 лет получали 2,5–10 мг метотрексата [13]. Наиболее высока вероятность развития фиброза в первые 2–3 года после окончания поддерживающей химиотерапии. В более поздних работах было показано, что использование средних доз препарата, вводимых парентерально, приводило к печеночному фиброзу менее чем в 5% случаев [8].

Клиническая картина ВОБ варьирует от стертого течения до летального исхода от печеночной недостаточности. Больной нередко жалуется на увеличение веса, связанное с появлением отеков, зуд кожи, появление желтухи и болей в правом подреберье [4]. При осмотре обращает на себя внимание иктеричность кожных покровов, при пальпации живота — гепато- и спленомегалия, асцит. При оценке лабораторных тестов отмечаются тромбоцитопения, повышение уровней билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фос-

Таблица 1

Препараты, обладающие гепатотоксичностью

Группа	Название
Алкилирующие препараты	Бусульфан** (ТКМ) Хлорамбуцил Циклофосфамид** (ТКМ) Ифосфамид Мелфалан Мустарген Тиотепа
Производные нитрозомочевины	Карmustин** (ТКМ) Ломустин** (ТКМ)
Антиметаболиты	Цитозин-арabinозид* 5-фторурацил 6-меркаптопурин* Метотрексат 6-тиогуанин*
Антибиотики	Блеомицин Актиномицин-Д* Даунорубицин Доксорубицин
Растительные алкалоиды	Этопозид Винblastин Винкристин
Смешанная группа	L-аспарагиназа Цисплатин Карбоплатин* Дакарбазин* Прокарбазин

* — препарат предрасполагает к развитию вено-окклюзионной болезни печени; ** — препарат, применяемый при режиме кондиционирования перед ТКМ, предрасполагает к вено-окклюзионной болезни печени

фатазы. В коагулограмме увеличивается значение ингибитора активатора плазминогена, снижается активность антитромбина III. Доплеровская ультрасонография печени остается основным визуализирующим методом диагностики заболевания.

Из цитостатиков, приводящих к ВОБ печени, можно выделить актиномицин-D, цитозин-арабинозид, дакарбазин и 6-меркаптотимурин, а в режимах кондиционирования — циклофосфамид, карmustин и бусульфан (табл. 1). Поздние осложнения после ВОБ печени не описаны.

Более часто хронические заболевания печени возникают после РТПХ. Приблизительно у 80% больных после хронической РТПХ сохраняются зуд, быстрая утомляемость и потеря веса. В анализах крови отмечается повышение щелочной фосфатазы, трансаминаэ, билирубина. Такие поздние изменения в печени могут приводить к ранней смертности пациентов [16].

Одной из причин печеночных дисфункций у выживших после противоопухолевого лечения пациентов является посттрансфузионное инфицирование вирусными гепатитами В и С. Хронизация процесса после гепатита В происходит в 1–10% случаев, после гепатита С — в 80% случаев [5]. Последствиями этих гепатитов может быть увеличение заболеваемости и смертности от цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [6]. По некоторым данным, в среднем через 20 лет после посттрансфузионного острого гепатита С у 20% больных развивается цирроз печени, а у 1–5% из них в среднем через 10 лет после цирроза выявляется гепатоцеллюлярный рак [12]. У больных, не получавших иммуносупрессирующую и цитостатическую терапию, эти осложнения развиваются медленнее.

Постлучевая гепатотоксичность появляется после суммарной очаговой дозы (СОД) в 35 Гр. По данным некоторых авторов, при облучении всей печени осложнения возникают при СОД более 20 Гр, при облучении трети печеночной паренхимы даже при СОД 40 Гр осложнений может не быть [10]. Предрасполагающими факторами для развития радиоиндцированной гепатотоксичности у детей с опухолью Вильмса, нейробластомой и гепатобластомой, помимо дозы и объема облучения, являются возраст на момент лечения моложе 5 лет, первичная частичная резекция печени и использование в схемах полихимиотерапии антрациклиновых антибиотиков. Фактором, инициирующим позднюю гепатотоксичность, может быть и наличие в анамнезе вирусного гепатита. У большинства больных через 1–12 нед. после завершения облучения начинается подострая фаза, позднее через 3–6 мес. можно наблюдать отсроченную и хроническую фазы [1]. Фокальное эн-

дотелиальное воспаление и отложение фибриновых депозитов приводят к развитию вено-окклюзионного процесса. Хроническое персистирующее воспаление, синусоидальное переполнение и выброс трансформирующего фактора роста β способствуют активации фибриногенеза и появлению фиброза ткани печени.

Метаболизм лекарственных препаратов в печени можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы:

- 1-я фаза — метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450; универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат;
- 2-я фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. В частности, метотрексат гидроксилируется в печени до метаболита 7-гидроксиметотрексата. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами, при этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специальными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации;
- 3-я фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Ранее было установлено, что при любом патологическом процессе может возникнуть декомпенсация защитных и регуляторных систем организма, в результате чего нарушается внутриклеточный обмен [2]. Разбалансировка общего гомеостаза способствует накоплению токсических продуктов обмена, что существенно влияет на структурно-функциональное состояние печени, обусловливая возникновение серьезных побочных эффектов.

В печени происходит 85% всех реакций трансметилирования в организме. Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. Так, при внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембранных ассоциированных белковых транспортных систем [7]. Помимо структурной функции фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем.

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона (эндогенного пептида) — одного из самых важных внутриклеточных детоксицирующих агентов. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоцитах, в том числе и биологических субстанций, ответственных заявление кожного зуда (пруритогенов) [3].

В печени происходит синтез полиаминов (аминопропилирование), имеющий непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминопропильная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рибосом. Также было установлено, что спермидин и спермин обладают анальгезирующими и противовоспалительными свойствами.

Пациентам с печеночными осложнениями необходим ежегодный физикальный осмотр с биохимическим анализом крови [5]. Такие находки при обследовании, как телеангиоэкстазии, ладонные эритемы, гепатосplenомегалия, иктеричность склер и асцит могут свидетельствовать о наличии изменений в паренхиме печени. Лабораторный скрининг должен включать исследование активности трансамина, щелочной фосфатазы и уровень билирубина. Пациентам с наличием хронического гепатита С исследование необходимо дополнять определением синтетической функции клеток печени (белковые фракции и общий белок). Появление порталной гипертензии, гиперспленизма и кровотечений может сопровождаться анемией, тромбоцитопенией. УЗИ печени и определение опухолевого маркера α -фетопротеина помогают диагностировать такие поздние осложнения, как гепатому и гепатоцеллюлярную карциному на ранних стадиях развития.

В заключение отметим, что группа пациентов, излеченных в детстве от онкологических заболеваний, требует к себе пристального внимания специалистов как широкого (педиатров, терапевтов, врачей общей практики), так и узкого профиля. Знание механизмов развития отдаленных последствий противоопухолевого лечения, их основных клинических проявлений, несомненно, позволит оказать своевременную квалифицированную помощь столь сложной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnard J.A., Marshall G.S., Neblett W.W. Noncirrhotic portal fibrosis after Wilms' tumor therapy. *Gastroenterol.* 1986; 90: 1054–6.
2. Barrett J.S., Patel D., Dombrowsky E. Risk Assessment of Drug Interaction Potential and Concomitant Dosing Pattern on Targeted Toxicities in Pediatric Cancer Patients. *AAPS J.* 2013; 15: 775–86.
3. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside – molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1151–7.
4. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin. Liver Dis.* 2002; 22: 27–41.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–67.
6. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenter.* 2011; 140: 830–9.
7. Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs.* 1989; 38: 389–416.
8. Halonen P., Mattila J., Mäkipernaa A. Erythrocyte concentrations of metabolites or cumulative doses of 6-mercaptopurine and methotrexate do not predict liver changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 46: 762–6.
9. Harb A.H., Abou Fadel C., Sharara A.I. Radiation enteritis. *Curr. Gastroenterol. rep.* 2014; 16: 383.
10. Jirtle R.L., Anscher M.S., Alati T. Radiation sensitivity of the liver. *Adv. Radiat. Biol.* 1990; 14: 269–311.
11. Locasciulli A., Testa M., Valsecchi M.G. Morbidity and mortality due to liver disease in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a 10-year prospective study. *Blood.* 1997; 90: 3799–805.
12. Maor Y., Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *Intern. J. Hepatol.* 2013; 815105.
13. McIntosh S., Davidson D.L., O'Brien R.T. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J. Pediatr.* 1977; 90: 1019–21.
14. Perry M. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 551–65.
15. Rubenstein E.B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004; 100: 2026–46.
16. Socie G., Stone J.V., Wingard J.R. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow trans-

plantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 14–21.

◆ Информация об авторах

Иванова Светлана Вячеславовна – детский онколог. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Кулева Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Гумбатова Эльвира Джангировна – ординатор. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Белогурова Маргарита Борисовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Ivanova Svetlana Viacheslavovna – Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Kulyova Svetlana Aleksandrovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Gumbatova Elvira Dzhangirovna – Resident doctor. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Belogurova Margarita Borisovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiation therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.