

ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ У ДЕТЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»

² ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Оральный мукозит (ОМ) является болезненным осложнением противоопухолевого лечения, не обеспеченным эффективным патогенетическим менеджментом. Целью исследования было изучение ОМ у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), леченных методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и изучение факторов риска ОМ. Изучены истории болезни 50 пациентов ГУ РНПЦ РБ детской онкологии и гематологии; тяжесть ОМ оценена в соответствии с индексом ОМ, предложенным ВОЗ (iWHO). Определено, что в период ТГСК ОМ развился у всех детей (у 30 детей с тяжестью iWHO = 1,2; у 20 - iWHO = 3,4) через 11 [7, 14] (Me [Lq; Uq]) дней от начала кондиционирования. Тяжесть ОМ не была связана с полом, группой крови, историей ОЛЛ, типом донора или кондиционирования (на основе общего облучения тела или применения бусульфана) и лихорадкой, однако коррелировала с весом (дети с iWHO = 1,2 имели массу тела 18 [15, 20] кг, с iWHO = 3,4 - 20 [18, 21] кг, $p < 0,05$) и возрастом (iWHO = 3,4 отмечен у 13 из 23 подростков и у 7 из 27 младших детей, $p < 0,01$). Сроки начала и разрешения ОМ совпали во времени с цитопенией. Полученные данные свидетельствуют о высокой актуальности проблемы ОМ у детей при ТГСК и острой потребности в патогенетической помощи.

Ключевые слова: мукозит, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лейкоз, дети.

S.P. Boris¹, T.V. Papruzenka¹, U.E. Mareiko², L.M. Gushina²

ORAL MUCOSITIS IN PAEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Oral mucositis (OM) is a painful complication of cancer treatment that is not supported with effective guidelines on pathogenetic management. Aim of the study was to investigate children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) undergoing hematopoietic stem cell transplantation and describe OM risk factors. The data of 50 patients were collected at Belarus Children's Cancer and Hematology Center. OM was registered with the WHO mucositis index.

Results: All 50 children enrolled showed OM (30 children -iWHO=1,2; 20 -iWHO=3,4) after 11 [7;14] (Me[Lq;Uq]) days from the start of conditioning. The degree of OM did not correlate with gender, blood group, ALL record, type of donor, type of conditioning (total body irradiation vs busulfan), fever. However, it correlated with weight (children with iWHO=1,2 had a body weight 18 [15; 20] kg, with iWHO=3,4 - 20 [18, 21] kg, $p < 0,05$) and age (iWHO=3,4 was marked in 13 of 23 teenagers and in 7 of 27 young children, $p < 0,01$). The timing of OM coincided with the timing of cytopenia. Our data point to the importance of OM in children undergoing HSCT and critical need in pathogenetic treatment.

Key words: mucositis, hematopoietic stem cell transplantation, leukemia, children.

Оральный мукозит (ОМ) – одно из наиболее значительных негативных следствий современной противоопухолевой терапии, до сих пор не обеспеченное эффективными стандартными протоколами помощи [2, 9, 10]. Основным направлением научного поиска, необходимо для разработки патогенетических методов профилак-

тики и менеджмента ОМ, является изучение его природы: обсуждается инфекционная и токсическая версии. В число потенциальных факторов риска развития ОМ включают патогенетические характеристики опухолевых заболеваний и средств для борьбы с ними (цитостатических и иммунодепрессивных химиотерапевтических средств,

облучения), а также некоторые характеристики пациентов [10], что, вследствие особенностей онкологической практики, обуславливает раздробленность информации, немногочисленность и противоречивость сведений относительно закономерностей возникновения и течения ОМ в той или иной клинической ситуации. В последнее десятилетие исследователи проблемы уделяют особое внимание реципиентам гемопоэтических стволовых клеток, тяжело страдающим от ОМ в период времени, связанный с подготовкой к трансплантации (проведением режима кондиционирования) и послеоперационной химиотерапевтической поддержкой (профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)) [2, 5].

Целью нашего исследования явился анализ потенциальных факторов риска, определяющих возникновение и течение ОМ при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 50 детей (21 девочка и 29 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет, госпитализированных в период с 1998 по 2012 гг. в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» для лечения ОЛЛ методом аллогенной ТГСК от родственных (для 28 детей) и неродственных (для 22 детей) доноров. Для кондиционирования использовались протоколы SZT-Protocol -1998 и ALL SCT I-BFM 2006, основанные на тотальном облучении тела в дозе 12 Гр (2 Гр x 2 в течение трех дней) для 23 детей или введении бусульфана в курсовой дозе 16 мг/кг (4 мг/кг сут в течение четырех дней) для 27 детей. Для профилактики РТПХ назначали циклоспорин, антитимоцитарный лимфоглобулин и метотрексат (36 детей получали метотрексат в дозе 10 мг/м² в дни +1, +3 +6 после процедуры ТГСК, и антитод метотрексата лейковорин в дни +2, +4, +7. Для анализа учитывали следующие данные: возраст, пол, массу тела и рост ребенка, диагноз и стадию основного заболевания, протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ, назначение противомикробных препаратов, рекомендации по уходу за полостью рта, время наступления и продолжительность цитопении, повышение температуры тела, сроки появления и разрешения ОМ, его выраженность. Для регистрации степени тяжести ОМ использовали индекс iWHO (0- состояние нормальное; 1 – болезненность, эритема слизистой оболочки полости рта, 2 – изъязвления слизистой оболочки, при которых пациент может принимать твердую пищу; 3 - изъязвления слизистой оболочки, при которых пациент может принимать только жидкую пищу; 4 – прием пищи через рот невозможен); случаи ОМ, оцененные баллами 3 и 4, регистрировали как тяжелые. Статистический анализ проведен с применением методов непараметрической статистики Фишера (φ), Манна-Уитни (U) и Пирсона (χ²).

Результаты и обсуждение. Во всех 50 изученных случаях дети имели ОМ, при этом у 20 детей ОМ протекал в тяжелой форме. Продолжительность мукозита в легких формах варьировала от 5 до 23 дней (Me[LQ;UQ]=[10; 16] дней), в тяжелых — от 10 до 36 (22 [19; 25]) дней (U=64; p<0,01). Состояние детей с легкими формами ОМ оценивалось как удовлетворительное: дети отмечали дискомфорт и болезненность во рту при приеме пищи, трудности в проглатывании слюны, однако могли принимать обычную пищу, полоскали рот антисептическими препаратами (растворами хлоргексидина и бетадина, настоєм цветков ромашки, отваром коры дуба) и обходились аппликация-

ми местных анестетиков. При тяжелых мукозитах дети из-за выраженных изъязвлений и отека не могли открывать рот, не разговаривали и не глотали слюну, не могли есть, что требовало специальных усилий по организации питания (в т.ч. энтерального) и системного обезболивания наркотическими анальгетиками. В течение эпизода мукозита дети оставались в отделении трансплантации, получали системную противомикробную защиту (одновременное назначение 3-6 антибиотиков, противогерпетического средства, 1-2 противогрибковых препаратов) и другую жизненно необходимую поддержку, что осложняло лечения детей методом ТГСК и определяло его высокую совокупную стоимость.

Анализ показал, что первые признаки ОМ появлялись у детей через 6-17 дней от начала кондиционирования, при этом в протоколах с облучением ОМ начинался раньше, чем без него (через 9 [7; 11] и 13 [11; 14] дней соответственно, U = 119,5; p<0,01). В изученных случаях тяжесть ОМ не определялась стадией ОЛЛ, типом донора (родственный или нет) и вариациями в протоколах кондиционирования (с облучением или с бусульфанами), однако при назначении метотрексата для профилактики РТПХ тяжелые формы ОМ встречались чаще, чем без метотрексата (в 2 случаях из 13 и 17 из 36 соответственно, U=4,1; p<0,05).

Продолжительность ОМ от первых признаков до восстановления тканей и функций при iWHO=1, 2 составила 11 [10; 16] дней, при iWHO=3, 4 – 22 [19; 25]) дней (U=64; p<0,01).

При анализе соотношения во времени ОМ и цитопении выяснилось следующее: при кондиционировании с применением облучения вначале развивалась цитопения (через 6 [5; 7] дней от начала кондиционирования), позже (через 9 [7; 11] дней, U = 41,5, p < 0,01) развивался ОМ; при режиме кондиционирования на основе бусульфана сроки наступления цитопении и мукозита были статистически близкими (11 [8; 13] и 13 [11; 14] дни). Сроки разрешения ОМ (через 28 [23, 32] дней от начала кондиционирования) статистически совпадали со сроками выхода детей из цитопении (из гранулоцитопении – на 29 [26; 34], из лейкопении - на 26 [23, 31] дни от начала кондиционирования).

Сопоставление факта развития эпизодов ОМ той или иной степени тяжести и эпизодов фебрильной нейтропении не обнаружило статистического согласования между ними: повышение температуры тела отмечено в 35 случаях из 50, в том числе в 21 из 30 случаев легкого ОМ и 14 из 20 случаев тяжелого ОМ.

После разделения по возрасту (по границе пубертатного периода) анализ обнаружил более тяжелое течение ОМ у старших пациентов: iWHO = 3,4 отмечены у 7 из 20 подростков и только у 10 из 30 младших детей (χ² = 4,844, p < 0,05). Зависимость тяжести ОМ от пола пациентов не выявлена - как для всех случаев ОМ в целом, так и в возрастных подгруппах. Обнаружена статистическая связь между тяжестью ОМ и массой тела: дети с iWHO=1,2 имели индекс массы тела 17,8 [15,1; 19,8], тогда как дети с iWHO = 3,4 — 19,8 [17,8, 21,2], U = 188,5, p < 0,05). При сравнении частоты тяжелых ОМ у детей с разными группами крови определено, что ОМ тяжелее всего протекал у пациентов с III группой крови, легче — у пациентов с IV группой крови (φ = 1,788, p < 0,05). Анализ не подтвердил влияния наличия онкогенов на тяжесть поражения слизистой оболочки полости рта при ТГСК.

В течение последних десятилетий в научной литерату-

ре, посвященной онкологии, активно обсуждают ятрогенную токсическую или токсико-инфекционную орального мукозита, с разной частотой и тяжестью осложняющую цитостатическое и лучевое лечение пациентов с солидными и диссеминированными опухолями. Анализ публикаций, посвященных ОМ (как правило, у взрослых), приводит к выводу о том, что наибольшее клиническое и экономическое значение проблема ОМ имеет в онкогематологии, в частности – для реципиентов аллогенных ГСК, подвергающихся агрессивному миелоаблативному воздействию [2, 5].

В нашем исследовании все 50 трансплантаций аллогенных ГСК, выполненных для лечения детей, больных ОЛЛ, сопровождались ОМ, 2/3 из которых имели тяжелое течение и продолжительность от одной до четырех недель. Этот опыт ОМ оказывается более тяжелым, чем таковой, описанный нами ранее у детей, получавших химиотерапию ОЛЛ с применением высоких и низких доз метотрексата (на фоне низких доз МТХ ОМ развился у 8 % детей и только в легких формах, после высоких доз – у 70% детей с тяжелым течением в каждом втором случае [1]), и в основном согласуется с данными, полученными в других клиниках при лечении детей методом ТГСК [8, 9]. Таким образом, все дети, поступающие в клинику для ТГСК, имеют риск ОМ и, следовательно, нуждаются в соответствующей профилактической и лечебной помощи.

Анализ обстоятельств, на фоне которых ОМ возник и протекал в изученных нами случаях, дает основания для обсуждения факторов риска развития этой патологии в русле стоматотоксичности процедур ТГСК. Известные мнения о сравнительной агрессивности химиотерапевтической и лучевой схем кондиционирования (у взрослых реципиентов ГСК) разнятся [5, 7]; результаты наших исследований показывают, что такого рода схемы, предусмотренные протоколами SZT-Protocol -1998 и ALL SCT I-BFM- 2006, равно тяжелы для СОПР детей с той разницей, что на фоне облучения ОМ развивается раньше. Анализ выявил, что дети, получавшие метотрексат для профилактики РТПХ, имели более тяжелые формы ОМ (это наблюдение совпадает с таковым исследователей, впоследствии предложивших в качестве альтернативы метотрексату менее токсичный сиролimus [6]).

К теме агрессивности режимов кондиционирования примыкает вопрос о риске ОМ, связанном с массой тела как фактором, определяющим индивидуальную цитостатическую нагрузку. При том, что в когортах взрослых реципиентов ГСК либо не находят связи, либо находят отрицательную связь между весом пациентов и продолжительностью ОМ (что трактуют как снижение способности к регенерации ткани при астении [2]), в изученных нами случаях значимая связь между индексом массы тела детей и тяжестью ОМ оказалась прямой, что поддерживает целесообразность корректировки дозы ХТ с учетом идеальной массы тела ребенка. Гендерный риск для СОПР, ассоциируемый с особенностями гормональной регуляции обменных процессов (и, соответственно, с массой тела), у взрослых реципиентов ГСК чаще всего не обнаруживают, реже указывают на повышенный риск для женщин [2]; в нашем исследовании как дети, так и подростки женского и мужского пола имели равно тяжелое поражение СОПР. Возраст как потенциальный фактор риска ОМ при ТГСК также имеет различные оценки: анализ патологии СОПР у взрослых указывает на от-

носительно больший риск для лиц молодого возраста, что объясняют более высокими темпами метаболизма (и, соответственно, большим ущербом для обновления оральных эпителиоцитов [2, 5]); в нашем материале от ОМ тяжелее страдали пациенты старше 12 лет, что может иметь объяснение как в особенностях пубертатного периода, так и в возрастном изменении соотношения массы и площади поверхности тела (известно мнение о том, что дозы бусульфана, рассчитанные по массе тела, оказываются избыточно большими в сравнении с дозами, рассчитанными по площади тела [3]).

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о соотношении ОМ и цитопении, которую рассматривают, как правило, в контексте риска оппортунистической инфекции СОПР. В публикациях, анализирующих опыт ТГСК у взрослых, как правило, обнаруживают наличие связи между ОМ и цитопенией [2, 4]. Анализ историй ТГСК пациентов центра детской онкологии, гематологии и иммунологии подтверждает совпадение во времени периодов, отмеченных цитопенией и ОМ (при выполнении режимов кондиционирования с тотальным облучением тела цитопения наступает раньше, чем ОМ). Этот факт можно было бы интерпретировать в поддержку скорее токсико-инфекционной, чем токсической версии патогенеза ОМ [10], однако такой трактовке противоречит отсутствие в материале нашего исследования статистического согласования между тяжестью ОМ и эпизодами фебрильной цитопении.

Таким образом, анализ материала нашего исследования позволяет сделать выводы о том, что основным фактором, определяющим развитие ОМ у всех реципиентов ГСК, является цитостатический эффект средств и методов, используемых для миелоабляции и профилактики РТПХ, при этом в зоне равно высокого риска оказываются дети с химиотерапевтическим и лучевым кондиционированием в режимах, предусмотренных протоколами SZT-Protocol -1998 и ALL SCT I-BFM- 2006 (при использовании тотального облучения тела можно ожидать более раннего развития ОМ), реципиенты родственного и неродственного трансплантата, на стадиях достижения первой или последующих ремиссий ОЛЛ, женского и мужского пола, однако более тяжелое течение ОМ более вероятно у детей, получающих метотрексат, а при прочих равных условиях – у пациентов с относительно высоким индексом массы тела и у подростков; длительность ОМ составляет одной до четырех недель, восстановление СОПР происходит в период, совпадающий с выходом из цитопении. Результаты исследования подтверждают высокую актуальность проблемы ОМ для детей после аллогенных ТГСК, что требует оптимизации цитостатического воздействия, необходимого для успеха трансплантации, а также разработки и внедрения методов патогенетической и симптоматической помощи детям для предупреждения и минимизации явлений мукозита в раннем посттрансплантационном периоде.

Литература

1. Борис, С.П. Оральный мукозит у детей на фоне лечения острого лимфобластного лейкоза низкими и высокими дозами метотрексата / С.П. Борис, Т.В. Попруженко // Инновации в стоматологии. Материалы VI съезда стоматологов Беларуси; Минск 25-26 октября 2012 г. / МЗ РБ. – Минск, Филиал №1 ОАО «Красная звезда», 2012. – С. 64-66.
2. Попруженко, Т.В. Современное состояние химиотерапевтического орального мукозита / Т.В. Попруженко, Т.А. Углова, С.П. Борис // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 14-20.

Оригинальные научные публикации

3. *Characteristics* and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2 / S. Vokurka [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 44. – № 9. – P. 601-605.

4. *Degree* of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning / L. Facchini [et al.] // Eur. J. Haematol. 2012. – Vol. 88. – № 1. – P. 46-51.

5. *Influence* of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) / A. Hernández-Fernández [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 94-101.

6. *Mucositis* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis

regimens / C. Cutler [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 11. – № 5. – P. 383-388.

7. *Mucositis* after reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation / C. Busemann [et al.] // Onkologie. – 2011. – Vol. 34. – № 10. – P. 518-524.

8. *Phase I* study of the tolerability and pharmacokinetics of palifermin in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Srinivasan [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 18. – № 8. – P. 1309-1314.

9. *Prevention* of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis / A.F. Qutob [et al.] // Oral Oncol. – 2013. – Vol. 49. – № 2. – P. 102-107.

10. *Sonis*, S.T. The pathobiology of mucositis / S.T. Sonis // Nature Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – № 4. – P. 277-284.

Поступила 7.03.2013 г.