

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., асс. Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Осложнения противоопухолевой терапии в педиатрии»

Выполнила:

врач-ординатор Волкова В.В.

Отлично.

*Замечаний нет
на вопрос ответил
асс. и.м.н. Моргун*

Красноярск, 2019 г.

*11.06.19г.
С.И. Моргун*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., асс. Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Осложнения противоопухолевой терапии в педиатрии»

Выполнила:

врач-ординатор Волкова В.В.

Красноярск, 2019 г.

Содержание

1. Список сокращений.....	3
2. Введение.....	4
3. Токсическое действие на функцию кроветворения.....	5
4. Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт.....	7
5. Кардиотоксичность химиотерапии.....	9
6. Токсическое действие на функцию легких.....	10
7. Поражение мочевыводящей системы.....	10
8. Нейротоксичность.....	11
9. Токсическое действие на кожу и придатки.....	12
10. Осложнения со стороны репродуктивной системы.....	12
11. Местные осложнения.....	13
12. Заключение.....	14
13. Список литературы.....	15

Список сокращений

АБГ - антибиотикограмма

АБТ – антибактериальная терапия

АД - артериальное давление

АТФ - аденозинтрифосфат

ВОЗ (WHO) – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ - эхокардиография

Введение

Использование противоопухолевой терапии на практике часто осложняется развитием побочных эффектов. Обусловлено это тем, что в организме помимо опухолевых клеток параллельно делятся нормальные клетки организма. Наиболее подвержены токсическому воздействию клетки с высокой пролиферативной активностью, такие как клетки костного мозга, слизистые оболочки пищеварительного тракта, волосяные фолликулы, гаметы и другие. Отсюда становится ясно, что чаще всего встречаются гастроинтестинальные и гематологические нарушения. Несколько реже встречаются гепато- и нефротоксичность, еще реже – кардиотоксичность, нервно-мышечные и респираторные проявления. Степени интенсивности побочных эффектов противоопухолевой терапии представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Степени интенсивности побочных эффектов противоопухолевой терапии.

Степень токсичности	Характеристика интенсивности побочных эффектов противоопухолевой терапии
1	Минимальные изменения, не влияющие на общую активность, незначительные лабораторные изменения, в коррекции не нуждаются
2	Умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность, заметные лабораторные изменения, требуют коррекции
3	Значительные нарушения, требующие активной коррекции, отсрочки или прекращения химиотерапии
4	Опасное для жизни состояние, требует отмены химиотерапии

Непосредственно на степень выраженности токсичности противоопухолевой терапии влияет исходное состояние пациента, определяемое двумя методами – Индекс Карновского (Таблица 2) и шкала ECOG ВОЗ (Таблица 3).

Таблица 2. Индекс Карновского.

Показатель активности	Активность, %
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70

Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умирающий	10

Таблица 3. Шкала ECOG ВОЗ.

Показатель активности	Степень
Нормальная повседневная активность	0
Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию, не мешают значительно жизнедеятельности	1
Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4

Снижение функциональной активности пациента на 50% и более, а также степень по ECOG 3 и 4 его требуют строгого мониторинга, коррекцию дозы цитостатика, а в ряде случаев и отмену препарата.

При проведении химиотерапии врач должен придерживаться четкой тактики по осуществлению мероприятий по предотвращению и прогнозу нежелательных эффектов, коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о модификации терапии.

Токсическое действие на функцию кроветворения

Наиболее частым осложнением химиотерапии является нарушение нормального гемопоэза костного мозга. Противоопухолевые препараты способны вызвать угнетение любого ростка кроветворения, но в особенности поражает пролиферирующие клетки, в меньшей степени касаясь клеток, находящихся в покое. Отмечается, что в большей степени страдают гранулоцитарный и тромбоцитарный ростки гемопоэза, что в меньшей степени касается эритроидного ростка. При этом генез анемического синдрома может быть как прямое угнетение ростка, так и гемолиз клеток.

Принято выделять группы риска по миелодепрессии: дети до года и взрослые старше 60 лет, предшествующая химиотерапия и лучевое облучение,

нарушение белкового обмена и кахексия, а также изначально нарушенный гемопоэз в костном мозге.

Обычно миелодепрессивный эффект реализуется к концу первой недели химиотерапии, хотя некоторые препараты показывают более отсроченный эффект. Развитие нейтропении и агранулоцитоза опасно, так как высок риск инфекционных осложнений. Количество нейтрофилов в крови $0.5 \times 10^9/\text{л}$ повышает этот риск на 50% и более. Инфекционные осложнения при таком снижении иммунитета может быть вызваны не только условно-патогенной, но и нормальной флорой организма. Для снижения риска инвазии микроорганизмов разработаны схемы селективной антибактериальной и противогрибковой терапии, назначаемые либо эмпирически, либо после бакпосева с АБГ.

Стойкая лихорадка и отсутствие эффекта от назначенной АБТ говорит в пользу присоединения грибковой инфекции (*Aspergillus*, *Candida*), бесспорным доказательством является рост грибов в культуре и обнаружение их в биоптате тканей.

Наибольшую проблему среди вирусных инфекций представляет цитомегаловирус, так как передается в основном при трансфузиях компонентов крови онкобольным и при трансплантации костного мозга, проявляющийся длительными ринитами, энтеритами и интерстициальными пневмониями. Нередко обостряется герпетическая инфекция, обусловленная хроническим инфицированием ребенка вирусом простого герпеса. Комбинированная терапия антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами позволяет пациентам в большинстве случаев пройти курс химиотерапии без серьезных инфекционных осложнений, порой являющихся одной из главных причин смерти ребенка в периоде лечения. В настоящее время имеется ряд препаратов гемопоэтических факторов роста, целесообразно использовать гранулоцитколониестимулирующий фактор. Быстрый и стойкий прирост гранулоцитов снижает риск присоединения инфекции.

После нейтропений по осложнениям химиотерапии идет критическая тромбоцитопения (менее 20 тыс. клеток в мкл). Проявляться может как геморрагическим синдромом в виде диатеза, так и более опасными для жизни носовыми, желудочно-кишечными и маточными кровотечениями, внутримозговыми кровоизлияниями. Для борьбы с цитостатической тромбоцитопенией используется трансфузия концентрированной взвеси тромбоцитов, позволяющая избежать падения клеток до нулевого значения.

Для купирования тяжелой степени анемии используют переливание эритроцитарной массы. Для борьбы с анемией эффективно использовать стимулятор эритропоэза – эритропоэтин, что улучшает в дальнейшем результаты лечения (снижение риска тканевой гипоксии).

Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт

Так как клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются активно делящейся структурой, риск развития поражения при проведении высокодозной химиотерапии достаточно высок. Мукозит — это объединяющий термин для воспалительных поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом ЖКТ в результате противоопухолевого лечения. Мукозит так же может привести к летальному исходу, как предрасполагающий фактор риска сепсиса или тяжелой нутритивной недостаточности.

Тяжелый мукозит, особенно при поздно начатом лечении, приводит к вторичному инфицированию, местному болевому синдрому, психоэмоциональным проблемам, истощению, невозможности адекватного энтерального питания.

Мукозит чаще всего развивается к концу первой недели от начала химиотерапии, продолжаясь на фоне нейтропении несколько недель. Инфекции, связанные с мукозитом, часто обусловлены бактериальной флорой ротовой полости и кишечника, грибами рода *Candida* и герпес-вирусами.

К основным клиническим признакам мукозита относятся: боль в полости рта различной интенсивности, сухость во рту, невозможность адекватного приема пищи, боли в эпигастрии и околопупочной области,

вздутие, тяжесть в животе, частый жидкий стул, симптомы кровотечения, кишечная непроходимость. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой. Крайним проявлением мукозита является обширный некроз слизистых, как правило, заканчивающийся летальным исходом. У пациентов с нейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего с септического шока. Для оценки степени тяжести мукозита используются в основном 2 шкалы: шкала токсичности NCI CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) и критерии ВОЗ (Таблица 4).

Таблица 4. Степени тяжести мукозита.

Степень тяжести	Клинические проявления		
	NCI-CTC		WHO
	Клиническая	Функциональная	
I	Гиперемия СО	Минимальные симптомы, энтеральное питание не нарушено	Болезненность, гиперемия СО
II	Единичные эрозии СО	Есть симптомы, возможен прием пищи (щадящая диета – протертый стол), возможны нарушения дыхания	Наличие язв, возможность энтерального питания
III	Множественные сливающиеся эрозии, легкая кровоточивость	Невозможность энтерального приема пищи и жидкости, нарушение дыхания	Возможно принимать только жидкую пищу
IV	Некроз тканей, выраженные кровотечения	Симптомы, связанные с опасными для жизни последствиями	Парентеральное питание
V	Смерть	Смерть	

Общепризнанными принципами профилактики мукозита являются: соблюдение оральной гигиены, санация кариозных зубов и проявлений периодонтита перед началом химиотерапии. Стандартные профилактические правила ухода за полостью рта включают чистку зубов специальной мягкой щеткой или даже тампоном, частые полоскания антисептиками и противомикробными препаратами. Важно не использовать в питании

раздражающие продукты. Для снятия боли могут использоваться анальгезирующие препараты, при выраженной боли необходимы системные анальгетики. Лечение вторичных инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных), осложняющих мукозит, проводится по общим принципам лечения инфекций у иммунокомпрометированных больных.

Тошнота и рвота являются субъективно наиболее тягостными проявлениями токсического действия цитостатиков. При применении производных платины эти реакции наиболее выражены и являются одной из частых причин отказа от терапии. Так как механизм тошноты имеет комбинированный механизм развития, возможно применение различных антиэметических препаратов, таких как антагонисты дофаминовых рецепторов, антигистаминных, антихолинергических средств, транквилизаторы, антагонисты серотонина и другие.

Гепатотоксичное действие может наблюдаться при применении различных групп цитостатиков, может быть обусловлено прямым цитолитическим действием с развитием жирового гепатоза, фиброза и некроза паренхимы, холестатическим действием. В крови в процессе лечения наблюдается трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы. Для последующего лечения должны быть пересмотрены дозы препаратов с назначением диетотерапии и фармакотерапии гепатитов.

Кардиотоксичность химиотерапии

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в результате применения противоопухолевой терапии, в основном при лечении антрациклинами: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия, лёгочная гипертензия, пороки клапанов сердца, перикардиты. Ранние проявления кардиотоксичности: падение АД, синусовая тахикардия, аритмии, боли в области сердца. Более поздние проявления: симптомы миокардита и преикардита с расстройствами ритма, иногда – инфаркт миокарда.

Спустя месяцы возможно наблюдать дегенеративные изменения миокарда с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до развития дилатационной кардиомиопатии. Для предотвращения развития подобных осложнений принято соблюдать предельные суммарные дозы препаратов, регулярно выполнять контрольные ЭКГ и ЭХО-КГ.

Возможным прогностическим показателем, указывающим на развитие кардиотоксичности, является уровень лактатдегидрогеназы и ее изоферментов. При преобладании клиники поражения сердца терапию проводят на фоне препаратов, улучшающих обменные процессы в тканях сердца (кокарбоксилаза, АТФ, рибоксин, пиридоксин, коэнзимы), клинику сердечной недостаточности лечат классически.

Токсическое действие на функцию легких

Легочная токсичность встречается реже, чаще встречается в пожилом возрасте, у детей проявляется при сопутствующей бронхолегочной патологии, возможна при назначении большого количества цитостатиков. В основе патогенеза легочной дисфункции лежат некрозы альвеолярных эндотелиальных клеток, стимуляция пролиферации фибробластов и увеличение коллагенообразования с развитием фиброза, инфильтрация лимфоцитами, что ведет к различным формам легочной токсичности:

- облитерирующий бронхиолит;
- острая дыхательная недостаточность;
- венооклюзивные нарушения;
- отек легких.

Для избежания данных осложнений не рекомендуется превышать заданные нормы введения некоторых цитостатиков.

Поражение мочевыводящей системы

Большинство цитостатических препаратов выводится почками и метаболизируется в них. Поражение паренхимы почек может быть как непосредственно цитотоксическим, так и иметь аутоиммунный механизм. В первом случае степень токсичности определяется количеством введенного

цитостатика, клиренса эндогенного креатинина, величины диуреза, изменение метаболизма цитостатиков в печени.

Токсичность выражается развитием различных патологических процессов: цисплатин вызывает тубулярный некроз, митомицин – гломерулярный васкулит, ифосфамид – гематурию, цистит, циклофосфамид – геморрагический цистит, нитрозомочевина – интерстициальный нефрит, метотрексат – камни в почках.

Нарушение функциональной способности почек увеличивает все виды токсичности агентов, экскретируемых почками. Клиренс большинства цитостатиков коррелирует с клиренсом креатинина. Снижение клиренса креатинина, соответственно, ведет к повышению концентрации препарата в крови, пролонгируя неблагоприятные эффекты на ткани. С целью предупреждения осложнений требуется регулярно назначать ребенку сдавать общий анализ мочи и биохимические показатели креатинина мочи и сыворотки крови. При снижении почечной функции требуется отмена некоторых препаратов (метотрексат, цисплатин) и снижение на 50% дозы других, соблюдение водного режима, проведение форсированного диуреза и введение уропротекторов.

Нейротоксичность

Нейротоксичность может проявляться на всех уровнях нервной системы, как центральной, так и периферической. Центральная чаще проявляется двигательными нарушениями, нарушениями уровня сознания, вегетативными и психовегетативными расстройствами (вегетативные кризы, депрессия, тревога, астения), головными болями и нарушениями памяти. Наиболее часто встречаются периферические вегетативные расстройства и полинейропатии в сочетании с ототоксичностью.

Нейротоксичность также наблюдается при интратекальном введении препаратов или при применении высоких доз цитостатиков, проникающих через гематоэнцефалический барьер. У ребенка может проявляться головной болью, тошнотой и рвотой, нарушениями ориентировки и сознания,

диплопией и парезами. Необходимо соблюдать правила эвакуации ликвора и введения интратекально препарат, не допуская излишнего введения жидкости. В случае симптомов развития повышения внутричерепного давления требуется введение диуретиков (осмотические и петлевые).

Токсическое действие на кожу и придатки

Отдельным видам препаратов свойственно поражать кожу, часть реакций носит аллергическую, другая часть – токсическую природу. В первом случае реакция сопровождается классической уртикарной сыпью, зудом, возможны парестезии, позднее трансформируясь в грубые очаги гиперкератоза, десквамации с вторичным инфицированием и гиперпигментацией.

Алопеция является одним из самых частых и заметных осложнений химиотерапии, так как наиболее тяжело психологически переносится пациентами. Это все так же связано со способностью волосяного фолликула к быстрой пролиферации, повышая свою уязвимость при лечении цитостатиками. Дополнительного лечения обычно не требуется, так как после отмены терапии волосяной покров восстанавливается уже через 3-6 месяцев.

Осложнения со стороны репродуктивной системы

Наиболее чувствительны и подвержены цитотоксическому действию делящиеся клетки, находящиеся в митотическом цикле. Цитотоксическое поражение обратимо в тканях с быстрым делением клеток (костный мозг, ЖКТ и тимус). Однако цитотоксическое повреждающее действие необратимо в гонадах мальчиков и девочек, особенно в женских гонадах, где число ооцитов ограничено и определено еще внутриутробно, к тому же эти клетки не могут регенерировать.

Нарушение фертильности у пациентов мужского пола может быть вызвано как самой злокачественной опухолью, так и проводимой терапией. Продуцирующие сперматозоидов зародышевые клетки более чувствительны к химиотерапии, нежели тестостеронпродуцирующие клетки Лейдига, поэтому манифестация азооспермии после противоопухолевого лечения

регистрируется довольно часто. Пролонгированное снижение числа сперматозоидов или азооспермия могут иметь место после более высоких доз химиотерапии. В случае длительной азооспермии число сперматозоидов может достигать плато на уровне тяжелой олигоспермии, и тогда могут иметь место необратимые морфологические изменения сперматозоидов, что сопоставимо со стерильностью. С началом противоопухолевой терапии сперма может продуцироваться в течение первых двух месяцев ввиду относительной устойчивости герминативных клеток. Даже невысокие дозы химиотерапии на гонады могут вызвать преходящее снижение числа сперматозоидов, сохраняющееся в течение 2–3 месяцев после завершения лечения, ввиду гибели высокочувствительных дифференцирующихся сперматогоний.

Степень повреждения яичников при проведении полихимиотерапии зависит от многих факторов: возраста, протокола лечения, а также типа злокачественного новообразования. В зависимости от механизма действия противоопухолевые препараты подразделяются на три класса: высоко-, средне и низкотоксичные. В зависимости от типа онкологического заболевания используются различные программы терапии, которые по-разному влияют на функцию яичников. Так, после лечения по поводу острого миелоидного лейкоза нарушение функции яичников наблюдается всего в 15 % случаев, неходжкинских лимфом — в 32 %, лимфомы Ходжкина — в 45 %.

К сожалению, стандартов сохранения репродуктивной функции у детей в препубертатном возрасте не существует. Ограничения связаны в первую очередь с половой незрелостью ребенка. Кроме того, доступные методики (криоконсервация тканей) носят пока исследовательский характер.

Местные осложнения

Нередки случаи осложнений в месте введения цитостатка со стороны сосудов. Особенно течение местного процесса усугубляется частым введением препаратов в одну и ту же вену. Флебит, тромбофлебит, склероз

сосуда и некроз тканей при местном попадании цитостатика могут потребовать немедленного хирургического вмешательства.

С целью профилактики подобных осложнений принято использовать в инъекциях минимально допустимые концентрации препаратов, в данном случае – внутривенный капельный путь введения служит наиболее допустимым вариантом лечения, предупреждающий повреждение сосудистой стенки и местных тканей. Если же инструкция к препарату требует струйного введения, то допускается большое разведение препарата, после введения которого необходимо тщательно промыть катетер от остатков препарата изотоническим раствором натрия хлорида. Иногда прибегают к инъекциям гепарина для профилактики флебита, если таковое позволяет инструкция и рекомендации.

Заключение

При проведении интенсивной химиотерапии наиболее часто наблюдается развитие осложнений со стороны органов кроветворения, желудочно-кишечного тракта и кожи. Но в целом происходит поражение всех органов и систем, нарушающих нормальную жизнедеятельность ребенка. Рост онкологических заболеваний и расширение программ химиотерапии требует современных решения и заблаговременного прогнозирования осложнений, позволяющих вовремя принять меры по назначению сопутствующей, необходимой для более комфортного переживания заболевания терапии.

Список литературы

1. Mazevet M. et al. Complications of chemotherapy, a basic science update / La presse medicale. 42(9), 2015. – P.352-361.
2. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Лисянская А.С. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков / Онкопедиатрия. № 4. 2014 – с. 40-48.
3. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников / Клиническая онкогематология. Т. 7, № 2. 2014 – с. 114-121.
4. Саржевский В.О., Смирнова Е.Г. Особенности патогенеза, первичные проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных / Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - Т. 7, № 3. 2012 - с.123-128.
5. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбозэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему / Журнал «Злокачественные опухоли». с.72-76.
6. Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний / Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. Т. 6, № 17. 2018 – с.3-11.