

На правах рукописи

ДЕСЯТОВА
Лариса Фёдоровна

КЛИНИКО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

14. 00. 09 – педиатрия
14. 00. 18 – психиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК – 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор

Балашева Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Корнетов Николай Алексеевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор

Матковская Тамара Васильевна

доктор медицинских наук, профессор

Языков Константин Геннадьевич

Ведущая организация ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится “ ” _____ 2005 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета по адресу: г. Томск, пр. Ленина, 107.

Автореферат разослан “ ” _____ 2005 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Злокачественные опухоли кроветворной ткани у детей представляют серьёзную медико-социальную проблему. Одним из самых распространенных злокачественных процессов детского возраста, на долю которого приходится до 30% всех онкологических заболеваний у детей является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) [Карачунский А.И., 1999; Тепаев Р.Ф., 2003; Писарева Л.Ф. с соавт., 2004; Friedman A.M., Weinstein H. J., 2000; Pui C.H., 2004].

Современные стандарты терапии ОЛЛ у детей, сформированные в последние десятилетия, перевели заболевание из разряда «фатальных» в категорию «излечиваемых» на 70-80% [Карачунский А.И., 1995; Владимирская Е.Б., 1998; Дурнов Л.А., 2001].

К настоящему времени проблема лейкозогенеза достаточно широко освещена в литературе [Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., 1995; Алексеев Н.А., 1998; Дурнов Л.А., 2001; Sinnott D. et al., 2000; Wen W. et al., 2002; Joseph T. et al., 2004; Pui C.H., 2004; Taub J.W., 2004]. Однако до настоящего времени наименее изученной остаётся роль конституциональных факторов в возникновении, особенностях течения и исходов опухолевого процесса. В то же время, учение о конституциях является фундаментальной теорией познания человека, что основано на представлении о соматопсихической целостности человеческого организма. Морфофенотипические особенности индивидуума необходимо учитывать не только в качестве предиктора возникновения заболевания, но и как фактора, определяющего особенности клиники и течения мультифакториальных болезней [Студеникин М.Я., 1979; Агаджанян Н.А. с соавт., 1995; Корнетов Н.А., 1997, 1998, 2004; Никитюк Б.А., Корнетов Н.А., 1998; Мороз В.М., Никитюк Б.А., 1998]. При злокачественных новообразованиях у детей, и в частности при ОЛЛ, не проводились целенаправленные исследования в рамках современных подходов, принятых в клинической антропологии. Отсутствуют работы, в которых бы был проведён анализ конституциональной предрасположенности к злокачественным заболеваниям у детей, клинического полиморфизма и особенностей исхода заболевания у больных с различными соматотипологическими характеристиками. Хотя отдельные указания на предрасположенность к острым лейкозам детей с повышенным физическим развитием и своеобразным оформлением черт лица в виде склонности к макросомии встречаются в литературе [Кисляк Н.С., 1972; Алексеев Н.А., Воронцов И.М., 1988]. Исходя из этого, несомненный

научный интерес представляет изучение роли конституционального фактора при ОЛЛ, в частности в определении макроморфологических и психодинамических характеристик больных, а также исследование особенностей современного клинического течения, побочных проявлений химиотерапии и исходов ОЛЛ у пациентов с различным конституционально-морфологическим типом телосложения. Дифференцированная оценка клинико-конституциональных взаимосвязей при ОЛЛ у детей даст возможность выделить конституционально-зависимые признаки болезни и факторы риска, позволит индивидуализировать прогноз и терапию, что в свою очередь улучшит результаты лечения заболевания. В связи с этим данное исследование представляет не только научный интерес, но имеет и практическую значимость.

Цель исследования. Установить частоту возникновения, современные особенности клинического течения и исходов ОЛЛ, характеристики черт темперамента в зависимости от конституционального типа телосложения пациентов для обоснования новых факторов риска возникновения и прогноза заболевания.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости основных конституционально-морфологических типов у больных ОЛЛ в сравнении с группой здоровых детей и пациентов с тромбоцитопенической пурпурой.
2. Провести анализ преморбидного фона и клинических проявлений ОЛЛ в зависимости от конституциональных типов телосложения больного.
3. Определить частоту и тяжесть побочных эффектов химиотерапии в зависимости от конституционально-морфологического профиля больного.
4. Выявить взаимосвязь антропометрических характеристик больного с особенностями клинических проявлений, течением и исходом заболевания.
5. Изучить особенности характеристик темперамента у больных ОЛЛ с различными морфофенотипами конституции.
6. Оценить прогностическую значимость конституционально-морфологического фактора на исход ОЛЛ у детей.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное клинико-антропометрическое обследование больных ОЛЛ на основании изучения взаи-

мосвязей преморбидного фона, современных клинических проявлений, характера течения заболевания и соматотипических характеристик больных, что позволило выделить конституционально-зависимые признаки болезни. Исследована структура конституционально-морфологических типов больных ОЛЛ и обнаружено увеличение удельного веса пациентов с дигестивным соматотипом. Установлена наибольшая выраженность побочных эффектов химиотерапии при лечении по протоколу ALL-BFM-90m у детей с дигестивным типом телосложения. Выделен новый фактор риска развития рецидива заболевания. Впервые показана зависимость исхода ОЛЛ от соматотипической дифференциации больных, при этом выявлен существенно более неблагоприятный прогноз у детей с дигестивным морфофенотипом конституции, что проявлялось снижением показателей бессобытийной и общей выживаемости у этих больных. Дифференцированы и описаны типологические черты темперамента у детей с ОЛЛ.

Практическая значимость работы. Результаты исследования существенно расширяют представления о роли конституционального фактора при ОЛЛ. Полученные данные формируют новые представления о закономерных связях между соматотипическими показателями больных и особенностями клинических проявлений, течения и исходов ОЛЛ у детей, определяя возможность выделения конституционально-зависимых признаков заболевания. Разработан новый самостоятельный неблагоприятный прогностический фактор риска при ОЛЛ. Включение конституционально-морфологических характеристик в анализ исходов ОЛЛ у детей позволит индивидуализировать прогноз и формировать адекватную терапевтическую стратегию. Описанные индивидуальные психотипологические особенности пациентов с ОЛЛ позволят повысить эффективность психологической помощи данной категории больных с целью профилактики развития психических расстройств и социальной дезадаптации как в остром периоде заболевания, так и на этапе реабилитации.

Внедрение полученных результатов. Результаты исследования внедрены в работу гематологического отделения детской клиники СибГМУ. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедрах факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета и поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней СибГМУ.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции Сибири и Дальнего Востока, посвященной 150-летию со дня рождения академика И.П.Павлова (Томск, 1999), межрегиональной конференции молодых учёных (Самара, 2002), 10-й научно-практической конференции по гастроэнтерологии (Томск, 2002), V Сибирском международном физиологическом съезде (Томск, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 работы. Из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАКом, 2 работы – в зарубежной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 16 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 187 отечественных и 102 иностранных источников.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Существуют различия в распределении конституциональных особенностей телосложения больных ОЛЛ и здоровых детей. При ОЛЛ обнаружено преобладание удельного веса пациентов с дигестивным соматотипом, у которых выявлены характерные клинические проявления, большая частота и выраженность побочных эффектов химиотерапии.
2. Характеристики темперамента при лейкозах ассоциированы с типом телосложения. Психодинамические особенности, сходные с гипокинетическими расстройствами с дефицитом внимания максимально выражены при дигестивном типе телосложения.
3. Конституционально-морфологический статус больного является самостоятельным прогностическим фактором течения и исхода ОЛЛ. Наиболее неблагоприятным для исхода заболевания является принадлежность пациентов к дигестивному типу телосложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в 1996 – 2004 г.г. на базе гематологического отделения детской клиники СибГМУ г. Томска. Под нашим наблюдением находилось 356 детей в возрасте от 3 до 15 лет, из них: 86 больных с инициальным ОЛЛ; 50 детей, больных тромбоцитопенической пурпурой (группа сравнения); а также 220 практически здоровых детей без отклонений в соматическом статусе, составивших контрольную выборку. Группы обследуемых детей были сопоставимы по возрастно-половому составу. Из исследования исключались пациенты с наличием сопутствующей патологии костно-мышечной системы и нарушением скелетного остова, что могло исказить антропометрические данные [Корнетов Н.А., 1986].

Всем пациентам с ОЛЛ проведено тщательное изучение анамнеза (собеседования с родителями и из форм № 26, 003-У), клинико-гематологическое и антропометрическое исследования, определение типа телосложения и темперамента. В группах контроля и сравнения анализировался анамнез жизни и развития ребёнка, проводились антропометрическое исследование и определение типа телосложения.

Диагноз ОЛЛ выставлялся на основании клинических критериев и гематологического обследования, включавшего в себя: исследование периферической крови; анализ пунктата костного мозга; исследование спинномозговой жидкости, свёртывающей системы и биохимических показателей сыворотки крови; проведение УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографии грудной клетки, по показаниям – компьютерной томографии, ЭКГ, ЭХОКГ, бактериологических исследований. Указанные исследования проводились в динамике в различные периоды острого лейкоза. Морфологическая и цитохимическая идентификация бластных клеток костного мозга проводилась согласно ФАБ-классификации [Bennet J.M. et al., 1981; Hassan K. et al., 1992]. Иммунофенотип лейкозных бластов устанавливали с использованием панели моноклональных антител и в соответствии с критериями, изложенными в классификации EGIL [Bene M.C. et al., 1995]. Хромосомные aberrации описывались по международной номенклатуре ISCN [ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 1985].

Распределение пациентов ОЛЛ по группам риска проводили согласно критериям оригинального протокола ALL-BFM-90 [Riehm H. et al., 1990]. Лечение больных ОЛЛ осуществлялось по модифицированной программе ALL-BFM-90m, адаптированной к условиям России. Оценка по-

бочного действия противоопухолевых препаратов проводилась согласно рекомендациям ВОЗ [Переводчикова Н.И., 1996].

Результаты терапии оценивались по уровню достижения полной ремиссии, количеству рецидивов, летальных исходов в индукции и ремиссии, числу пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии, а также по показателям общей и бессобытийной выживаемости.

Антропометрическое обследование детей проводилось в соответствии с унифицированной методикой [Ставицкая А.Б., 1959; Мазурин А.В., 2001] по следующим параметрам: масса тела, длина тела стоя и сидя, окружность головы, окружность грудной клетки, обхватные размеры конечностей (плеча, запястья, голени, бедра), акромиальный диаметр, подвздошно-гребневый диаметр, поперечный диаметр грудной клетки, диаметры дистальных эпифизов конечностей (плеча, предплечья, бедра, голени), толщина кожно-жировых складок (над трицепсом, под лопаткой, на животе). Измерение показателей осуществлялось при помощи вертикального ростомера, медицинских весов, большого толстотного и скользящего циркулей, мерной прорезиненной ленты, калипера Беста. Определены индексы грудной клетки, ширины плеч, ширины таза, Кетле 2, Вервека-Воронцова. Произведена оценка темповой характеристики и гармоничности физического развития [Воронцов И.М., 1986; Мазурин А.В., 2001].

Определение типа телосложения проводили по схеме, разработанной В.Г. Штефко и А.Д. Островским [Штефко В.Г., 1929] в модификации С.С. Дарской [Дарская С.С., 1975]. По совокупности соматометрических и соматоскопических признаков все обследованные дети были подразделены на три основных конституционально-морфологических типа: астеноидный (АстТ), торакально-мышечный (ТМТ), дигестивный (ДигТ).

Для изучения свойств темперамента применялись стандартизированные опросники для детей различных возрастных групп [Колпаков В.Г., 1993]. В возрасте от 3 до 12 лет были оценены следующие черты темперамента: активность, ритмичность, адаптабельность, приближение, интенсивность, порог чувствительности, настроение, внимание, отвлекаемость. В возрастной группе 12-16 лет – активность, интенсивность, настроение, приближение, порог чувствительности, активность во сне, гибкость, ориентировка на задачу.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакет SAS 8.0. Для оценки достоверности результатов исследования использовались критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса, Данна, χ^2 , Фишера, корреляционный анализ.

При определении значимых показателей и расчете отношения шансов исходов ОЛЛ использовалась логистическая регрессия. Анализ общей и бессобытийной выживаемости больных проводился с построением графиков дожития Каплана-Майера и использованием лог-рангового критерия.

Результаты собственных исследований

Первой задачей в рамках конституционального подхода явилось исследование частоты встречаемости разных типов телосложения, а затем клинко-конституциональных вариаций у детей с ОЛЛ. Изучение соматотипологических характеристик больных ОЛЛ в сопоставлении со здоровыми детьми и пациентами с тромбоцитопенической пурпурой выявило отличительные черты конституционально-морфологической структуры пациентов, страдающих ОЛЛ (рис. 1).

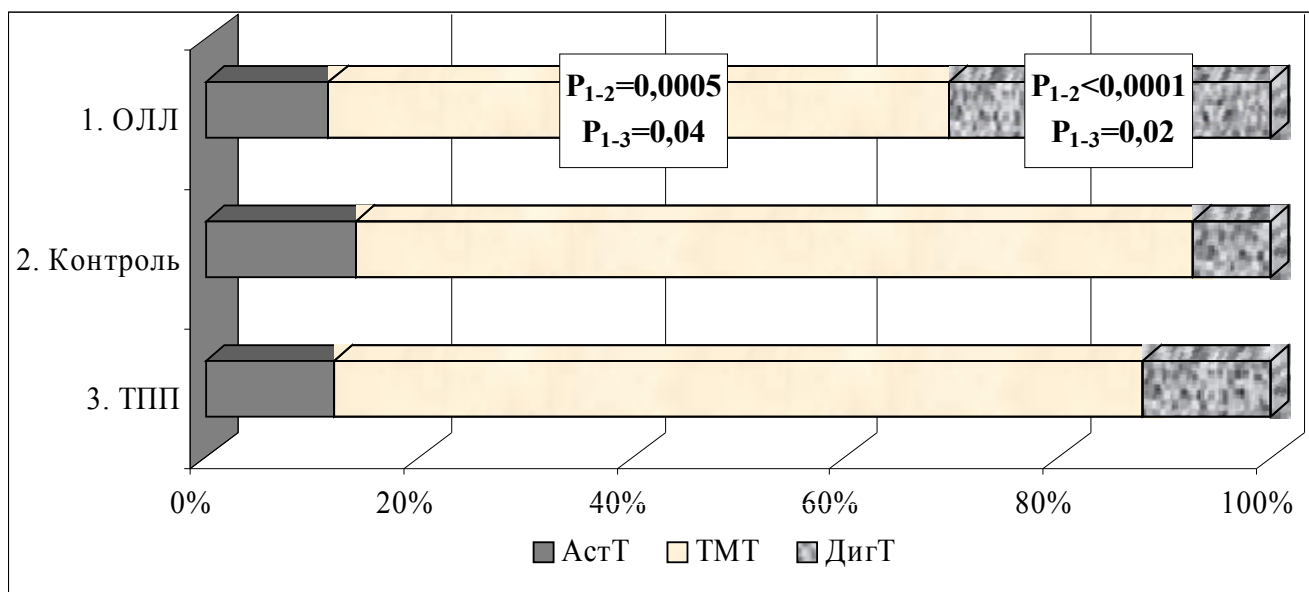


Рис. 1. Распределение детей исследуемых групп по типам конституции.

Среди больных с ОЛЛ обнаружено значительное увеличение удельного веса пациентов с ДигТ (30,2% против 7,3% в контроле; $p<0,0001$), с одновременным снижением числа детей с ТМТ (58,2% против 78,6% в контроле; $p<0,001$) и отсутствием различий встречаемости АстТ (11,6% против 14,1% в контроле). Показатели относительного риска для больных с ДигТ телосложения – $RR=4,45$ подтверждают высокую частоту встречаемости данного соматотипа у больных ОЛЛ, и свидетельствуют о том, что дети именно этого типа конституции подвержены значительному риску заболевания ОЛЛ. Низкие показатели относительного риска в группе паци-

ентов с ТМТ телосложения – $RR=0,74$ – свидетельствуют о меньшем удельном весе детей с торакально-мышечным соматотипом при ОЛЛ по сравнению с контрольной группой, что можно расценить как проявление конституциональной толерантности к ОЛЛ данного соматотипа, его протекторных в отношении ОЛЛ свойствах. Сопоставление ОЛЛ и тромбоцитопенической пурпуры показало, что при лейкозе чаще отмечался ДигТ, и реже – ТМТ конституции ($p<0,05$).

Таким образом, дигестивный тип телосложения является интегральной фенотипической характеристикой повышенного риска развития ОЛЛ. Возможно, это связано с тем, что в формирование общей структурно-морфофункциональной основы дигестивного типа телосложения в онтогенезе заложен гиперпластический элемент. При определённом предрасположении, учитывая гистофизиологическое единство костной и кроветворной системы, он существенно резонирует в скорости развития костной ткани, механизмах модуляции регуляции в сторону нарушения процессов пролиферации и дифференцировки клеток-предшественниц лимфоцитов и создаёт благоприятные условия для формирования и более частого проявления ОЛЛ, чем при других конституциональных типах.

Оценка основных показателей физического развития (ФР) детей с ОЛЛ не выявила отличительных их особенностей от таковых у здоровых детей. В то же время отмечено повышение доли детей с дисгармоничным ФР при остром лимфобластном лейкозе ($p<0,05$). Для сравнительного анализа антропометрических характеристик больных ОЛЛ и контрольной группы использовался метод подбора пар по половому и возрастному признакам. Были проанализированы указанные выше показатели у 50 детей с ОЛЛ и 50 обследуемых в контроле в возрасте от 6 до 10 лет. Статистически значимых отличий между ОЛЛ и здоровыми детьми по антропометрическим характеристикам не получено. Также не отмечалось достоверных отличий по антропометрическим показателям между больными ОЛЛ и тромбоцитопенической пурпурой.

Установлены особенности ФР больных ОЛЛ с различными конституционально-морфологическими типами. Для пациентов с ДигТ характерны избыточная масса тела ($p<0,01$) и преобладание поперечного роста: у них самые высокие показатели индекса грудной клетки, ширины таза и плеч ($p<0,001$). При наличии ТМТ у детей достоверно чаще определялись нормальные показатели питания ребёнка ($p<0,01$) и мезоморфия ($p=0,05$). В группе больных с АстТ чаще выявлялись микросоматический тип разви-

тия ($p < 0,05$), дисгармоничное ФР ($p < 0,05$), дефицит массы тела ($p < 0,001$), преобладание продольного роста (долихоморфия) ($p < 0,05$).

Изучение анамнеза у больных с различными конституционально-морфологическими типами выявило большую массу тела в 1 год у детей с ДигТ: $11766,7 \pm 689,2$ гр. по сравнению с ТМТ: $10803 \pm 865,1$ гр. ($Q = 2,75$; $p < 0,05$) и с АстТ: $8750 \pm 2499,1$ гр. ($Q = 4,13$; $p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о формировании гиперпластического компонента телосложения в очень раннем возрасте, и подтверждает мнение о том, что особенности соматотипа, проявившиеся уже в первые годы жизни, в последующем остаются без особых изменений.

Анализ возраста начала ОЛЛ у больных с различными типами телосложения выявил статистически значимые межгрупповые различия ($N = 9,7$; $p < 0,01$). Дебют ОЛЛ у детей с ДигТ регистрировался по сравнению с ТМТ в более позднем возрасте – медиана 8,4 лет (интерквартильный размах от 4,9 до 11,2 лет) ($Q = 3,11$, $p < 0,01$), что является неблагоприятным прогностическим признаком.

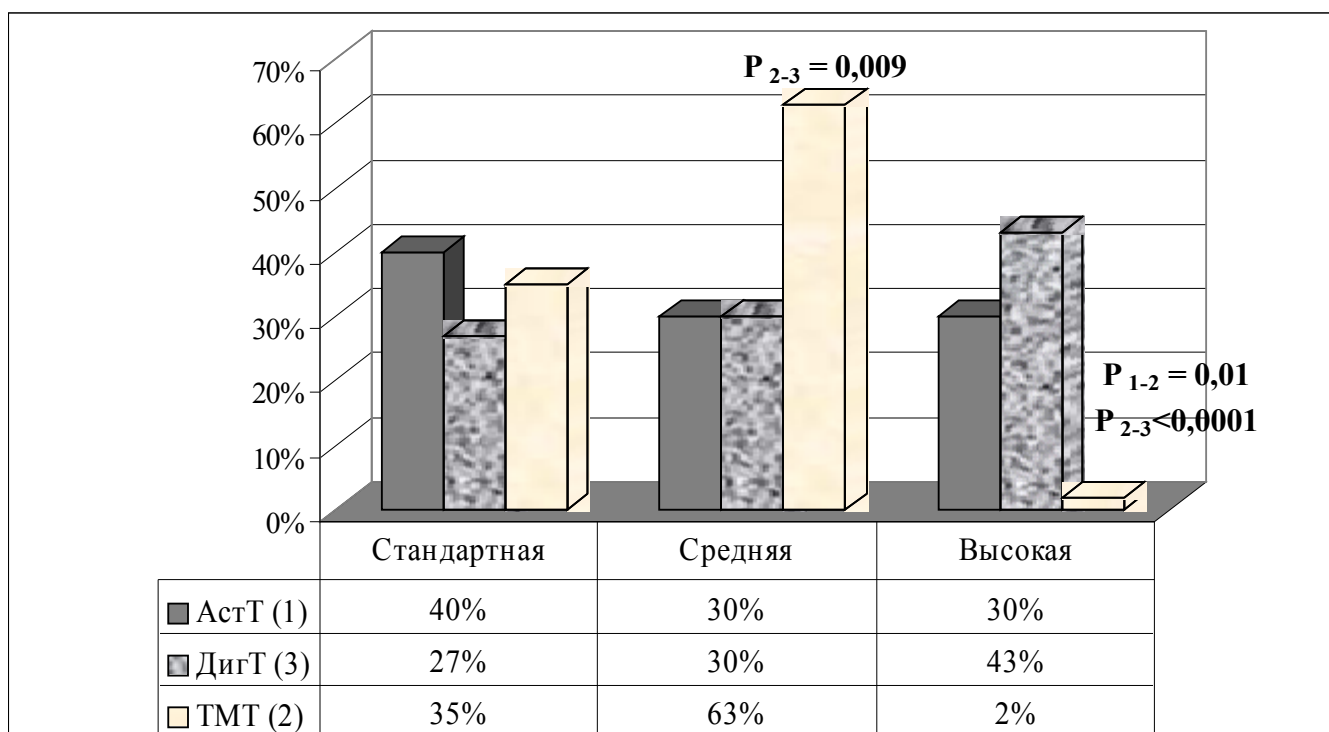


Рис.2. Распределение больных с различными соматотипами по группам риска.

Сравнительный анализ распределения больных по группам риска в зависимости от типа конституции выявил статистически значимые меж-

групповые различия ($\chi^2=21,56$, $p<0,001$). В высокой группе риска с большой степенью достоверности определялось превалирование ДигТ над ТМТ (43% против 2%; $p<0,0001$), и АстТ над ТМТ (30% против 2%; $p<0,05$). В средней группе риска отмечено преобладание детей с ТМТ над ДигТ (63% против 30%; $p<0,01$). Практически все больные (98%) с ТМТ телосложения относились к наиболее оптимальным в плане прогноза стандартной и средней группам риска, в то время как почти половина пациентов с ДигТ составила прогностически неблагоприятную по возникновению рецидива высокую группу риска (рис. 2).

В ходе работы выявлен ряд особенностей клинического течения ОЛЛ у больных с различными типами конституции.

Дебют ОЛЛ у пациентов с дигестивным типом телосложения протекал бурно, с ярко выраженными клиническими симптомами. Для всех детей этой группы были характерны симптомы общей интоксикации ($p<0,05$). В подавляющем большинстве случаев (88%) отмечался анемический синдром. У больных с ДигТ статистически значимо чаще отмечались выраженные геморрагический (85%; $p<0,05$) и костно-суставной (58%; $p<0,01$) синдромы, значительная спленомегалия (77%; $p<0,01$), гепатомегалия (81%). Размеры периферических лимфатических узлов чаще не превышали 1 см в диаметре. В анализах крови отмечались: анемия и тромбоцитопения у 85% пациентов, уровень лейкоцитов варьировал от 1,8 до $210 \times 10^9/\text{л}$, причём более чем у половины больных (58%) определялось повышение их количества выше $10 \times 10^9/\text{л}$. Практически у всех (96%) пациентов с ДигТ в крови обнаруживались бластные клетки в количестве от 2 до 100%. В костномозговом пунктате определялась инфильтрация лимфобластами – от 34% до тотального замещения костного мозга опухолью (медиана=82,8%).

Проявления острой фазы ОЛЛ у детей с ТМТ конституции также имели ряд особенностей. Очень часто у больных отмечались интоксикационный и анемический синдромы (82% и 88% соответственно). Геморрагические проявления выявлялись у 60% пациентов. Костно-суставной синдром обнаруживался лишь у четверти детей (24%). Увеличение селезёнки и печени более 2 см из-под края рёберной дуги отмечалось у 48% и 84% пациентов соответственно. Характерной особенностью клинических проявлений острого периода ОЛЛ в группе детей с ТМТ явилось выраженное увеличение периферических лимфатических узлов, которые у половины (50%) имели размеры более 1-го см в диаметре ($p<0,05$). Кроме того, у 9 больных лимфоузлы были более 3-х см, в единичных случаях их размеры

доходили до 5 см. У одного пациента отмечалось поражение лимфоидной ткани глоточного кольца и у одного – слюнных желёз (синдром Микулича). Увеличенные внутригрудные и абдоминальные лимфатические узлы выявлялись в 18% и 16% соответственно. При исследовании анализов крови отмечались: анемия (у 82%), тромбоцитопения (в 72% случаев), уровень лейкоцитов варьировал от 0,8 до $142 \times 10^9/\text{л}$, повышение их количества более $10 \times 10^9/\text{л}$ определялось в 34% случаев. У большинства пациентов (78%) в крови обнаруживались бластные клетки в количестве от 1 до 92%. В костномозговом пунктате определялась инфильтрация лимфобластами – от 32% до полного замещения костного мозга опухолью (медиана=79%).

Клинические проявления разгара ОЛЛ у больных с АстТ были следующими. Проявления интоксикационного синдрома выявлялись в 80%, анемического – в 90%, геморрагического – в 50%, костно-суставного – в 20% случаев. Гепатомегалия более 2-х см отмечалась у половины (50%) пациентов. Выраженные спленомегалия и увеличение периферических лимфоузлов отмечались всего у 20% больных с АстТ. Анемия и тромбоцитопения в анализах крови выявлялась у 80% детей. Уровень лейкоцитов колебался от 1,7 до $45 \times 10^9/\text{л}$, повышение их количества более $10 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 40% детей. В 80% случаев в крови обнаруживались бластные клетки, их содержание колебалось от 3 до 96%. В костном мозге определялась максимальная среди всех групп инфильтрация лимфобластами – от 74% до тотального замещения опухолью (медиана=89,7%).

Таким образом, установлен факт клинического полиморфизма ОЛЛ у детей с различной конституциональной принадлежностью и выделены конституционально-зависимые признаки заболевания.

Результаты сравнительного анализа лечения больных по протоколу ALL-BFM-90m выявили сопряжённость большей частоты и степени выраженности побочных эффектов химиотерапии с ДигТ (рис. 3), что может свидетельствовать о худших компенсаторных возможностях детей с данным конституционально-морфологическим типом.

Больные с ДигТ чаще имели токсическое поражение органов пищеварительной системы: тяжёлые стоматиты (41,7%), труднопереносимую рвоту (70,8%), гипербилирубинемию (58,5%; все $p < 0,05$), панкреатопатию (29,2%), а также периферическую нейропатию (29,2%). У пациентов с ТМТ регистрировалась высокая частота возникновения аллергических проявлений (56,3%; $p < 0,05$). У всех детей с АстТ регистрировалась лейкопения 4-й степени тяжести ($p = 0,05$). Выявленные соматотипологические

особенности осложнений ХТ предполагают применение индивидуального подхода в выборе тактики профилактической и лечебной сопроводительной терапии у больных с различной конституциональной принадлежностью.

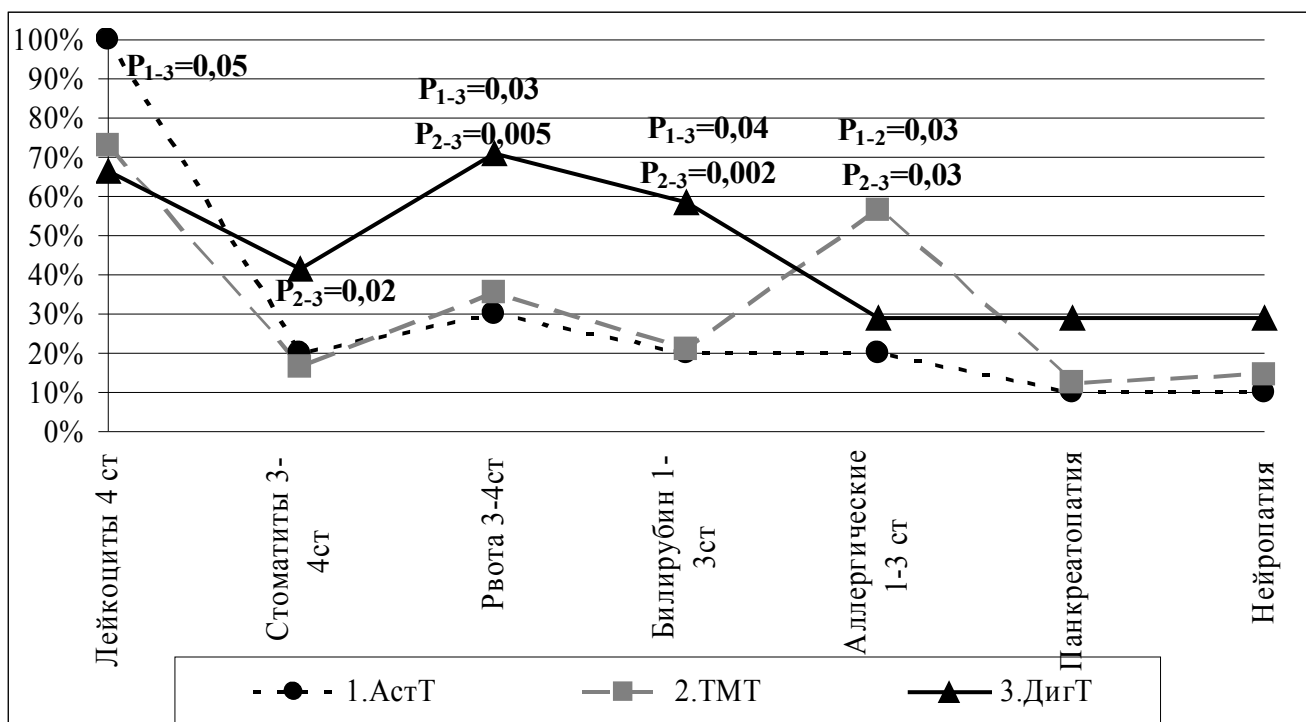


Рис.3. Побочные эффекты химиотерапии (%) у больных ОЛЛ с различными типами конституции.

Проведён анализ исходов заболевания при лечении по программе ALL–BFM–90m в общей группе больных ОЛЛ (n=84, 2 пациента исключены из исследования по причине отказа родителей от лечения). Показатель достижения ремиссии составил 94%. Летальный исход в период индукции ремиссии отмечался у 3,6%, в стадии ремиссии – у 2,4% больных. Основной причиной неудач терапии и гибели пациентов явились рецидивы, которые отмечались у 16,7% детей. Уровень 7-летней бессобытийной выживаемости составил 75%, общей выживаемости – 77,4%. Показатели выживаемости обследованной группы больных сопоставимы со стандартами, полученными группой BFM и большинством российских и зарубежных исследователей.

Для решения вопроса относительно прогноза и исходов ОЛЛ у больных с различной конституциональной принадлежностью проведено проспективное (продолжительностью 8 лет) когортное исследование в параллельных группах у 10 детей с АсТ, 50 – ТМТ и у 24 пациентов с ДигТ.

Основной целью при этом было сравнение эффективности программной химиотерапии по протоколу ALL-BFM-90m у больных с различными типами телосложения и определение прогностического значения морфотипа на исход ОЛЛ. Полученные статистически значимые различия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лечения ОЛЛ у больных с различными конституционально-морфологическими типами

| Показатели | Астеноидный | | ТМТ | | Дигестивный | | Р межгрупповое | Р попарное |
|---------------------------|-------------|----|------|-----|-------------|------|---------------------------------|---|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | | |
| БК на 8-й день < 1000/мкл | 8 | 80 | 50 | 100 | 16 | 66,7 | $\chi^2 = 17,89$ $p=0,0001$ | $p_{1-2} = 0,025$ $p_{2-3} < 0,0001$ |
| БК на 8-й день > 1000/мкл | 2 | 20 | 0 | 0 | 8 | 33,3 | | |
| Рецидив | 1 | 10 | 4 | 8 | 9 | 37,5 | $F = 0,001$ $p = 0,007$ | $p_{2-3} = 0,003$ |
| Смерть в рецидиве | 1 | 10 | 3 | 6 | 8 | 33,3 | $F = 0,001$ $p = 0,008$ | $p_{2-3} = 0,004$ |
| Смертность общая | 2 | 20 | 6 | 12 | 10 | 41,7 | $\chi^2 = 8,49$ $p = 0,01$ | $p_{2-3} = 0,006$ |
| Живы | 8 | 80 | 44 | 88 | 13 | 54,2 | $\chi^2 = 10,65$ $p = 0,005$ | $P_{2-3} = 0,002$ |
| Безрецидивное течение | 8 | 80 | 43 | 86 | 12 | 50 | $\chi^2 = 11,36$ $p = 0,003$ | $P_{2-3} = 0,002$ |

Проведённый анализ выявил существенно худший прогноз заболевания у больных с ДигТ. Так, у них зарегистрирован плохой ответ на терапию, определяемый по уровню бластных клеток к 8-му дню лечения в 33,3% случаях, что было значительно выше по сравнению с больными АстТ (20%; $p < 0,05$) и ТМТ телосложения (0%; $p < 0,0001$). Рецидивы заболевания также чаще диагностировались у представителей ДигТ (37,5%) по сравнению с ТМТ (8%; $p < 0,01$) и АстТ (10%; $p > 0,05$). Смертность в рецидиве заболевания была выше у пациентов с ДигТ (33,3%) по сравнению с ТМТ (6%; $p < 0,01$) и АстТ (10%; $p > 0,05$). Также выявлены статистически значимые различия по показателю общей летальности обследуемых больных. С ДигТ конституции погибли 41,7% пациентов, с ТМТ – 12% ($p < 0,01$) и с АстТ – 2 ребёнка ($p > 0,05$). Статистически значимых отличий по пока-

зателям достижения ремиссии, смерти в индукцию и ремиссию, по структуре рецидивов между больными с различной конституциональной принадлежностью отмечено не было

На момент окончания исследования в полной продолжительной ремиссии находились 80% пациентов с АстТ, 86% – с ТМТ и только 50% больных с ДигТ телосложения. Показатели 7-летней бессобытийной выживаемости в исследуемых группах составили $0,77 \pm 0,14$; $0,84 \pm 0,06$ и $0,48 \pm 0,11$ соответственно. По показателю бессобытийной выживаемости отмечены статистически значимые межгрупповые ($p < 0,01$) и попарные (между детьми с ТМТ и ДигТ) различия ($p < 0,01$).

На момент оценки результатов были живы 80% пациентов с АстТ конституции, 88% – с ТМТ и 54,2% больных с дигестивным соматотипом. Показатели общей выживаемости в исследуемых группах детей составили $0,77 \pm 0,14$; $0,87 \pm 0,05$ и $0,52 \pm 0,11$ соответственно. Выявлены достоверные ($p < 0,01$) межгрупповые различия по показателю общей выживаемости у больных с разными типами телосложения, и при проведении попарного сравнения также отмечены статистически значимые отличия ($p < 0,01$) между детьми с ТМТ и ДигТ.

Проведение многофакторного анализа позволило выявить статистически значимую связь морфофенотипической характеристики больного и смертельного исхода ОЛЛ, при этом установлено, что конституционально-типологическая принадлежность ребёнка является самостоятельным прогностическим фактором риска при ОЛЛ. У больных ОЛЛ с дигестивным соматотипом шанс летального исхода в 5,6 раз выше, чем у пациентов с торакально-мышечным типом телосложения (95 ДИ 1,72; 18,47).

Это доказывает, что за макроморфологической подсистемой конституций лежат различные индивидуально-типологические особенности, влияющие на обобщённые характеристики болезни – течение и исход.

В ходе работы были зарегистрированы ассоциации и корреляционная связь индексов физического развития и некоторых характеристик ОЛЛ. Проведённый анализ выявил, что исследуемые показатели ФР не имеют определяющего значения для оценки особенностей клинических проявлений, течения и исхода ОЛЛ. Они важны лишь как составляющие конституционального типа ребёнка, особенно, величины индекса грудной клетки. Одновременно с этим получены, как было показано выше, убедительные достоверные данные, подтверждающие значение конституционально-морфологической принадлежности больного как фактора, предопределяющего норму реакции генотипа и в связи с этим границы клинической вариации

бельности, полиморфизма и патоморфоза ОЛЛ. Это обосновывает необходимость индивидуально-типологического подхода к лечению данного заболевания у детей.

При суммировании всех данных, полученных при анализе психотипологических характеристик у 86 больных ОЛЛ, выявлены особенности черт темперамента детей с ОЛЛ по сравнению со средними популяционными значениями, полученными В.Г. Колпаковым с соавт. (1993).

Отчетливо определяются признаки гиперкинетических расстройств с нарушением внимания у больных мальчиков 3-7 лет. В возрастной группе от 8 до 12 лет у пациентов отмечается высокая реактивность, отрицательные поведенческие реакции, низкая настойчивость с повышенной отвлекаемостью, раздражимостью и слабой концентрацией внимания, что указывает на сохранение сформированного в детстве психофизиологического и поведенческого паттерна реагирования. В 12-16 лет у больных ОЛЛ мужского пола отчетливо регистрируются асинхрония физиологических показателей и непредсказуемость поведенческих реакций, что клинико-психологически может описываться как поведенческие нарушения в виде безрассудности, импульсивности, необдуманности, отсутствие сдержанности при низкой интенсивности реакций на внешние раздражители. Такое диссоциативное сочетание гиперактивных поведенческих реакций при слабости реагирования на внешние стимулы вероятнее всего подчеркивает конституциональный генез этих нарушений с одной стороны и наличие тяжелого соматического заболевания, которое проявляет эти темпераментальные характеристики до уклоняющихся от нормы, с другой. Пациентки в возрасте от 3 до 7 лет отличались низкой ритмичностью и готовностью реагировать на раздражители, преобладанием положительного настроения. Девочки, страдающие ОЛЛ в возрастном периоде 8-12 лет, не отличались от своих сверстниц по показателям всех черт темперамента. Больным женского пола от 12 до 16 лет были свойственны низкие значения приближения, ритмичности сна, еды, привычек. Важно отметить, что половой диморфизм в корреляции с характеристиками темперамента у девочек и особенности их реагирования имеют отличия с мальчиками, но мало отличаются от практически здоровых лиц женского пола. На первый план в соответствии с возрастными особенностями выступают черты зависимого поведения, нестабильного настроения в зависимости от степени удовлетворенности/неудовлетворенности и адаптивность. Единственной характеристикой общей с мальчиками является отвлекаемость и дизритмичность. Такие черты темперамента трудно интерпретировать, поскольку они могут

быть в раннем возрасте ОЛЛ проявлением соматогенной астении. Однако дизритмичность и отвлекаемость у девочек могут рассматриваться как смягченный вариант более ярких характеристик у мальчиков.

Выявлены характеристики темперамента при лейкозах, ассоциированные с типом телосложения, что является дополнением к оценке особенностей клиники, течения и терапии ОЛЛ. Для больных с дигестивным типом телосложения характерно следующее (все $p < 0,01$): мальчикам 8-12 лет – чрезмерная отвлекаемость при выполнении задач; пациентам в возрасте от 12 до 16 лет – низкие моторная активность и интенсивность реакций, неритмичность еды и привычек. При наличии торакально-мышечного соматотипа у больных достоверно чаще (все $p < 0,05$) определялись: у девочек 3-7 лет – высокая двигательная активность, преобладание положительного настроения и неритмичность; у пациенток от 12 до 16 лет – неритмичность привычек; у мальчиков в возрастном диапазоне 3-7 лет – высокая активность и большая интенсивность реакций; у мальчиков от 8 до 12 лет – повышенные активность и готовность реагировать на раздражители, преобладание ухода над приближением на новые стимулы; у подростков 12-16 лет – высокая интенсивность реакций, неритмичность сна и привычек. Больным с АстТ были свойственны следующие особенности темперамента (все $p < 0,05$): девочкам 3-7 лет – преобладание приближения; мальчикам 3-7 лет – повышенная активность; мальчикам от 8 до 12 лет – высокая готовность реагировать на раздражители; пациентам мужского пола в возрастном диапазоне от 12 до 16 лет – низкая интенсивность реакций. Как показал анализ, достоверные различия по многим характеристикам, отражающим гипокинетические признаки с нарушением внимания, максимально выражены у больных мужского пола и дигестивного телосложения.

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что в результате проведенного исследования получены результаты, определяющие структуру конституционально-морфологических типов при ОЛЛ, а также зависимость характеристик темперамента, клинических проявлений, особенностей течения и исхода ОЛЛ от определённых конституционально-биологических факторов. Учёт того, что общие закономерности формирования психодинамических показателей больных, клинических особенностей, течения и исхода ОЛЛ складываются при тесном взаимодействии с конституционально-биологическими факторами, позволяет более индивидуально подойти к диагностике, клинической оценке, терапевтической тактике и прогнозу течения по отношению к каждому конкретному боль-

ному ОЛЛ в детском возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Проведение соматотипологической диагностики позволило установить отличительные черты конституционально-морфологической структуры пациентов, страдающих острым лимфобластным лейкозом. Среди детей с острым лимфобластным лейкозом обнаружено статистически значимое увеличение удельного веса пациентов с дигестивным соматотипом и снижение количества детей с торакально-мышечным типом телосложения по сравнению с контролем. Сопоставление острого лимфобластного лейкоза и тромбоцитопенической пурпуры показало, что при лейкозе у больных достоверно чаще отмечался дигестивный тип телосложения, и реже – торакально-мышечный морфофенотип.

2. Выявлены особенности физического развития при различных конституционально-морфологических типах у больных с острым лимфобластным лейкозом. При наличии дигестивного типа конституции у детей достоверно чаще определяется избыточная масса тела и преобладание поперечного роста. Для пациентов с торакально-мышечным соматотипом характерны нормальные показатели питания ребёнка и мезоморфия. У больных с астеноидным морфофенотипом статистически значимо чаще выявляется микросоматический тип, дисгармоничное физическое развитие, дефицит массы тела, долихоморфия. Отмечается достоверное повышение доли детей с дисгармоничным физическим развитием при остром лимфобластном лейкозе.

3. Установлены различия клинических проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей с различной конституциональной принадлежностью. Для больных с дигестивным типом телосложения характерно начало лейкоза в более позднем возрасте, преобладание в клинической картине значительной спленомегалии, выраженного костно-суставного, геморрагического и интоксикационного синдромов. Пациентам с торакально-мышечным конституциональным типом свойственна значительная периферическая лимфаденопатия.

4. Частота осложнений химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе неодинакова при различных типах конституции. Большая частота и степень их выраженности сопряжена с дигестивным морфофенотипом в виде тяжёлых стоматитов, труднопереносимой рвоты, гепатотоксичности, панкреатопатии, периферической нейропатии.

5. У больных с дигестивным соматотипом отмечается существенно более худший прогноз заболевания, а именно – частое развитие рецидивов и самые низкие показатели общей и бессобытийной выживаемости.
6. Существуют различия в характеристиках черт темперамента у здоровых детей и больных острым лимфобластным лейкозом. Определяются конституционально обусловленные различия для величины двигательной активности. У пациентов мужского пола с острым лимфобластным лейкозом повышена частота моторных нарушений и отвлекаемости, которая при дигестивном типе телосложения сопоставима с признаками и симптомами выраженных гипокинетических расстройств с дефицитом внимания и неритмичным реагированием.
7. Конституционально-морфологический статус больного можно характеризовать как новый прогностический фенотипический маркер ОЛЛ у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с острым лимфобластным лейкозом при постановке диагноза рекомендуется проведение соматотипологической диагностики для оценки конституционально-морфологического статуса.
2. Конституционально-морфологический тип больного острым лимфобластным лейкозом необходимо учитывать при формировании групп риска развития рецидива заболевания. Принадлежность пациента к дигестивному соматотипу следует считать неблагоприятным фактором при определении прогноза заболевания.
3. Конституциональная принадлежность больного с ОЛЛ должна учитываться при формировании адекватной терапевтической стратегии цитостатической и сопроводительной терапии.
4. Выявленные типологические особенности темперамента (повышенная отвлекаемость, нарушение моторной активности) требуют проведения профилактических мероприятий для предупреждения психических расстройств и социальной дезадаптации у детей с острым лимфобластным лейкозом. Необходимо внедрение консультативной психиатрии в практику работы детского гематологического отделения и индивидуализация проводимых психологических корректирующих мероприятий в зависимости от конституционально-морфологического статуса больного в остром периоде заболевания и на этапе реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Балашева, И.И. Предварительные результаты лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом, по протоколу ВФМ-90 / И.И. Балашева, З.А. Маевская, Л.Ф. Десятова // Труды участников конференции по противоопухолевой химиотерапии. – Москва, 1996. – С. 44.
2. Балашева, И.И. Протоколы ВФМ – путь к излечению детей от острого лимфобластного лейкоза / И.И. Балашева, З.А. Маевская, Л.Ф. Десятова // Качество – стратегия XXI века: материалы международной научно-практической конференции. – Томск, 1998. – С. 118-119.
3. Морфофенотипические особенности острого лимфобластного лейкоза у детей / Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева, З.А. Маевская, Н.А. Корнетов // Проблемы современной онкологии: материалы юбилейной конференции НИИ онкологии ТНЦ РАМН. – Томск, 1999. – С. 100-101.
4. Десятова, Л.Ф. Клинико-конституциональные особенности при остром лимфобластном лейкозе у детей / Л.Ф. Десятова, И.И. Губерт // Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины: сборник трудов молодых учёных и студентов. – Томск, 1999. – С. 46-47.
5. Губерт, И.И. Высокие дозы метотрексата и осложнения в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей / И.И. Губерт, Л.Ф. Десятова // Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины: сборник статей молодых учёных и студентов. – Томск, 2000. – С. 23-24.
6. Катаева, Е.Б. Клинико-конституциональные особенности тромбоцитопенической пурпуры у детей / Е.Б. Катаева, Л.Ф. Десятова // Вестник СГМУ. – 2000. – № 2. – С. 56-57.
7. Десятова, Л.Ф. Роль конституционально-морфологического типа в течении и исходе острого лимфобластного лейкоза у детей / Л.Ф. Десятова, И.Б. Губерт, И.И. Балашева // Материалы межрегиональной конференции Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1999. – С. 94-95.
8. Десятова, Л.Ф. Клинико-конституциональные взаимосвязи при остром лимфобластном лейкозе и тромбоцитопенической пурпуре у детей / Л.Ф. Десятова // Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: сборник научных трудов, посвящённый 15-летию родильного дома № 4. – Томск, 2000. – С. 23.
9. Балашева, И.И. Осложнения химиотерапии при проведении программного лечения острого лимфобластного лейкоза / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3-4. – С. 118-122.

10. Балашева, И.И. Гастроэнтерологические осложнения химиотерапии при проведении программного лечения детям, больным острым лимфобластным лейкозом / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова, Н.А. Корнетов // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 120-122.
11. Десятова, Л.Ф. Роль соматотипа в течении и исходе острого лимфобластного лейкоза у детей / Л.Ф. Десятова // Аспирантские чтения-2002: сборник тезисов докладов межрегиональной конференции молодых исследователей. – Самара, 2002. – С. 54-55.
12. Десятова, Л.Ф. Оценка качества жизни детей с длительными сроками ремиссии / Л.Ф. Десятова, З.А. Маевская // Современные проблемы гематоза: материалы научно-практической конференции. – Томск. 2002. – С. 49-51.
13. Десятова, Л.Ф. Побочные эффекты химиотерапии при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей / Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева, Н.А. Корнетов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2003. – № 1. – С. 11-13.
14. Десятова, Л.Ф. Катамнез детей перенёсших острый лимфобластный лейкоз / Л.Ф. Десятова, З.А. Маевская // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: материалы научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. – Спб, 2003. – С. 208-209.
15. Сенечева, С.Н. Выраженность токсического действия химиотерапии при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей с различными типами конституции / С.Н. Сенечева, Л.Ф. Десятова // Молодые учёные в медицине: тезисы докладов IX научно-практической конференции. – Казань, 2004. – С. 74-75.
16. Балашева, И.И. Причины поражения печени при остром лимфобластном лейкозе у детей / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 84-85.
17. Балашева, И.И. Особенности течения и исхода острого лимфобластного лейкоза у детей с различными типами конституции / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова, Н.А. Корнетов // Biomedical and biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 4.
18. Корнетов, Н.А. Является дигестивный тип телосложения фенотипическим проявлением повышенного риска острого лимфобластного лейкоза / Н.А. Корнетов, И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова // Biomedical and biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 34-35.

19. Десятова, Л.Ф. Соматотипические особенности при остром лимфобластном лейкозе у детей / Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы Российской научно-практической конференции. – Спб., 2004. – С. 27.
20. Сенечева, С. Н. Анализ токсичности программного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей / С.Н. Сенечева, Л.Ф. Десятова // Материалы V международного конгресса молодых учёных. – Томск, 2004. – С. 131-133.
21. 12-летний опыт лечения ОЛЛ у детей по современным технологиям / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова, З.А. Маевская, М.Ю. Горошкова // Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии: материалы Российской научно-практической конференции. – Томск, 2004. – С. 47-48.
22. Клинико-конституциональные взаимосвязи при остром лимфобластном лейкозе у детей / Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева, Н.А. Корнетов, З.А. Маевская // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4, приложение № 1. – С. 29.
23. Десятова, Л.Ф. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с различными типами конституции / Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева, Н.А. Корнетов // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Том 4, приложение 1. – С. 160.
24. Балашева, И.И. Конституциональные особенности детей с острым лимфобластным лейкозом / И.И. Балашева, Л.Ф. Десятова, Н.А. Корнетов // Педиатрия: из XIX в XXI век: материалы Российской научной конференции. – Спб., 2005. – С. 33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АстТ – астеноидный тип

ДигТ – дигестивный тип

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ТМТ – торакально-мышечный тип

ФР – физическое развитие

F – критерий Фишера

H – критерий Краскала-Уоллиса

Q – критерий Данна

