

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЭТАПА ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г.Гомель, Беларусь

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г.Гомель, Беларусь

В статье представлены результаты анализа функционального состояния печени на этапе индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программе ALL-MB-2015. Всего обследовано 33 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет. Значения показателей печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – АлАТ и аспартатаминотрансфераза – АсАТ) на фоне полихимиотерапии превышали нормальные значения у 97% пациентов (n=32). Максимальное повышение показателей АлАТ и АсАТ отмечено к 36 дню индукционной терапии: медиана показателя АлАТ составила 414,5 Ед/л (312,5...914), медиана АсАТ – 111,2 Ед/л (69,2...212,4), что достоверно превысило данные показатели при первичной диагностике (АлАТ – 22,2 Ед/л; АсАТ – 28,5 Ед/л) и на 15-й день индукции (АлАТ – 56,5 Ед/л; АсАТ – 18,2 Ед/л). Токсический гепатит высокой степени активности к окончанию индукционной терапии зарегистрирован у всех пациентов промежуточной группы риска (n=16) с дополнительным введением даунорубицина на 22-й день индукции. Учитывая полученные данные, с целью профилактики гепатотоксичности рекомендовано назначение гепатопротекторов с 10-го дня индукционной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, токсический гепатит, дети, полихимиотерапия

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой распространенной опухолью кроветворной ткани в детском возрасте и составляет 25-30 % всех злокачественных опухолей у детей и до 90 % случаев острого лейкоза. Уровень заболеваемости ОЛЛ в Европе составляет 3,4-4,0/100 000, в США – 4,2/100000, в Республике Беларусь – 4,2 на 100 000 детского населения в год. Пик заболеваемости отмечается в 3-5-летнем возрасте [1, 2, 3]. В соответствии с иммунологической классификацией EGIL (Европейская группа по иммунологии лейкозов, 1995), в 85-90% случаев ОЛЛ детского возраста представлен В-клеточным вариантом. Диагностика ОЛЛ базируется на морфологическом и цитологическом исследовании клеток костного мозга (наличие бластных форм более 25%), требует проведения иммунофено-

типического исследования для установления иммунологического варианта ОЛЛ и точной стратификации на группы риска [4]. Важное значение на сегодняшний день придается цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованиям. Прогноз течения заболевания, выбор полихимиотерапии при ОЛЛ во многом определяются вариантом лейкоза и наличием прогностических факторов, зависящих от возраста ребенка, инициального лейкоцитоза и спленомегалии, наличия определенных цитогенетических мутаций и ответа на стандартную терапию индукционной фазы [4, 5, 6]. Современные возможности терапии позволили существенно изменить прогноз у детей с ОЛЛ, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет более 85%. В основе патогенетического лечения ОЛЛ лежит использование интенсивной полихимиотерапии, направленной на пол-

ную эрадикацию опухолевого клона. Однако проведение данной терапии сопряжено с рядом побочных эффектов в результате токсического воздействия используемых препаратов на здоровые ткани, что приводит к углублению иммунодепрессии и развитию осложнений со стороны различных органов и систем [7, 8].

Поражения печени при гемобластозах занимают особое место, так как печень является органом, метаболизирующим большинство цитостатиков. Кроме того, печень занимает ключевые позиции в поддержании гомеостаза в организме, играет важную роль в адаптационных реакциях, что определяется ее участием в осуществлении метаболических функций, поддержании межорганных и межсистемных связей. При проведении современных протоколов лечения онкологических и гематологических заболеваний с использованием цитостатических, иммуносупрессивных химиопрепаратов гепатотоксичность возникает в 15-20% случаев, имеет дозозависимый, ожидаемый и, как правило, обратимый характер с легкой или умеренной степенью выраженности [9]. Тем не менее, развитие токсических осложнений на фоне терапии ОЛЛ у детей в фазу индукции приводит к вынужденной остановке полихимиотерапии, что может негативно повлиять на выход в стойкую клинико-гематологическую ремиссию. Дальнейшее улучшение результатов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей может быть обеспечено, прежде всего, за счет эффективных методов профилактики и лечения осложнений, а также за счет снижения токсичности применяемых программ терапии.

Целью работы явилась оценка гепатотоксичности индукционной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2015.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 33 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет (12 девочек и 21 мальчик) с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом, полу-

чавших индукционную терапию по протоколу ALL-MB-2015 на базе гематологического отделения для детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Протокол ALL-MB-2015, утвержденный Министерством здравоохранения Республики Беларусь, является рандомизированным исследованием. Индукционная терапия предполагает курс химиотерапии продолжительностью 36 дней с использованием дексаметазона 6 мг/м² с постоянным приемом с первого по 36-й день, либо прерывистый режим с перерывом с 15 по 22 день, в зависимости от рандомизации, а так же введение цитостатических препаратов: L-аспарагиназа на 3 сутки; даунорубин – на 8-й и 22-й дни; винкристин – еженедельно, начиная с 2-й недели. На данном протоколе проводится так же профилактика нейтролейкемии: эндолюмбальное введение метотрексата, цитозара и преднизолона 1 раз в неделю с 1 дня лечения (всего 6 введений). При регистрации пациентов и их рандомизации изначально учитывался объем опухолевой массы по уровню лейкоцитов, размеру селезенки, наличию нейтролейкемии и поражению лимфатических узлов верхнего средостения. Всем пациентам проводились цитогенетические, молекулярно-генетические и иммунофенотипические исследования клеток костного мозга. Пациенты были рандомизированы в группы стандартного (n=17) и промежуточного риска (n=16). В группе промежуточного риска даунорубин вводился согласно протоколу на 8-й и дополнительно на 22-й дни лечения. В соответствии с проведенной рандомизацией 6 пациентов из группы наблюдения получали дексаметазон прерывисто.

С целью оценки функционального состояния печени анализировались следующие биохимические показатели крови: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), билирубин. Проводился анализ данных показателей перед началом индукционной терапии (0-1 день), на 15-й и 36-й дни фазы индукции.

Контролировались также показатели периферической крови, показатели общего белка, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Всем пациентам при первичной диагностике острого лимфобластного лейкоза были проведены вирусологические исследования с использованием метода иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции на маркеры вирусных гепатитов, герпетической инфекции, вируса Эпштейн-Барр и других гепатотропных вирусов. Обязательным условием являлась также оценка состояния паренхимы печени методом ультразвукового исследования.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistika 6. Использовались непараметрические методы с расчетом медианы (Me), 1 и 3 квартиля ($Q_1...Q_3$). Значимость различий оценивали методом согласованности пар с использованием критерия Уилкоксона. При оценке достоверности различий использовали порог значений достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как видно из полученных данных, представленных в таблице, медианы показателей печеночных трансаминаз и общего билирубина до начала курса индукционной терапии составили: АлАТ – 22,2 (11,5...48,5) Ед/л, АсАТ – 34,3 (9,8...64,8) Ед/л, общий билирубин – 5,9 (4,8...9,3) мкмоль/л, что не превышало референтных значений. Однако частотный анализ показал, что у 27,3% детей при первичной постановке диагноза ОЛЛ показатели АлАТ и АсАТ превышали нормальные значения и колебались от 48 Ед/л и до 712 Ед/л и от 69 Ед/л и до 320 Ед/л соответственно. Обращает на себя внимание инициальное повышение СРБ, медиана которого составила 11,3 (3,2...34,1) мг/л. Всего повышение уровня СРБ выше референтных значений (более 5 мг/л) при первичной диагностике ОЛЛ отмечено у 22 пациентов (66,7%). Проблема инфекционных осложнений при гемобластозах является актуальной на всех этапах диагностики и лечения заболева-

ния. Инфекционные осложнения занимают лидирующую позицию среди причин смертности при ОЛЛ у детей. Поэтому своевременная их диагностика и терапия являются важной составляющей успеха лечения ОЛЛ в целом. В нашем наблюдении все дети с признаками инфекции получали комбинированную антибактериальную терапию в соответствии с рекомендациями по сопроводительной терапии протокола ALL-MB-2015.

В дальнейшем на фоне индукционной терапии у большинства пациентов отмечалось повышение печеночных трансаминаз, что было расценено как токсический гепатит, учитывая отрицательные результаты вирусологических исследований. Медианы анализируемых показателей на 15-й день индукционной терапии ОЛЛ составили: АлАТ – 56,5 (32,4...343,0) Ед/л, АсАТ – 18,2 (14,5...87,4) Ед/л, общий билирубин – 11,5 (7,5...11,8) мкмоль/л. При этом, статистически достоверная разница при сравнении с инициальными показателями отмечена только по уровню АлАТ ($p < 0,05$). Уровень АлАТ превышал нормальные значения у 48% пациентов из группы наблюдения и колебался от 66 Ед/л до 860 Ед/л. Показатель АлАТ превышал нормальные значения только у 18,2% пациентов и составил от 64 Ед/л до 301 Ед/л. Максимальное повышение печеночных трансаминаз, как АлАТ, так и АсАТ отмечено к 36 дню ин-

Таблица – Показатели функциональной активности печени у детей с ОЛЛ в фазе индукционной полихимиотерапии

Показатель	День индукционной терапии		
	1-й	15-й	36-й
АлАТ (Ед/л)	22,2 (11,5...48,5)	56,5 (32,4...343)*	414,5 (312,5...914,0)*
АсАТ (Ед/л)	28,5 (9,8...64,8)	18,2 (14,5...87,4)	111,0 (69,2...212,4)*
Общий билирубин (мкмоль/л)	5,9 (4,8...9,3)	11,5 (7,5...11,8)	12,5 (9,3...18,7)
С-РБ (мг/л)	11,3 (3,2...34,1)	0,4 (0,2...0,8)*	1,0 (0,4...2,2)*

* – значимость различий с инициальными показателями ($p < 0,05$)

дукционной терапии: медиана показателя АЛАТ составила 414,5 (312,5...914,0) Ед/л, медиана АсАТ – 111,2 (69,2...212,4) Ед/л, что достоверно превысило данные показатели на 15-й день наблюдения. Значения показателей печеночных трансаминаз (АЛАТ) к 36-му дню превышали нормальные значения у 97% пациентов (n=32) и колебались от 64 Ед/л до 2125 Ед/л. Показатель АсАТ к окончанию курса индукционной терапии превышал нормальные значения у 23 пациентов (67%) и составлял от 80 Ед/л до 975 Ед/л. При этом гепатит высокой степени активности (повышение показателей печеночных трансаминаз больше, чем в 10 раз от нормы) выявлен у 17 пациентов (51,5%), абсолютное большинство из которых (n=16) – из промежуточной группы риска с дополнительным введением даунорубицина на 22 день индукции. Гепатит высокой степени активности явился причиной остановки химиотерапии ОЛЛ в фазе индукции, что крайне нежелательно в плане эффективности терапии ОЛЛ по достижению полной клинико-гематологической ремиссии, а также в плане отдаленных последствий. Длительность перерыва составила от 7 до 14 дней до снижения активности гепатита. Все пациенты получали гепатопротекторы: внутривенно гептрал в течение 5-7 дней с последующим переходом на его прием внутрь.

Выводы

Полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы. Индукционная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей в 97% случаев осложнялась токсическим гепатитом. Дополнительное введение даунорубицина на 22-й день значительно повышает риск развития токсического гепатита высокой степени активности. Для профилактики гепатотоксичности целесообразно назначение адекватной инфузионной терапии и гепатопротекторов с 10-го дня индукционной терапии, что позволит сократить или полностью избежать нежелательного перерыва в полихимиотерапии до достижения полной

клинико-гематологической ремиссии острого лимфобластного лейкоза у детей.

Библиографический список

1. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования острого лимфобластного лейкоза у детей / С.А. Ходулева [и др.] // Онкогематология. – 2012. – №4. – С.71-72.
2. Масчан, М.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / М.А. Масчан, Н.В. Мякова // Онкогематология. – 2006. – №1. – С.50-63.
3. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом / Л.И. Жарикова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т.14, №3. – С. 78-92.
4. Новикова, И.А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И.А. Новикова, С.А. Ходулева. – Мн.: Вышэйшая школа, 2013. – 445 с.
5. Прогностические факторы в мультицентровом исследовании лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в протоколах Москва – Берлин / Ю.В. Румянцева [и др.] // Онкогематология. – 2010. – №1. – С. 37-49.
6. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы / Д.В. Литвинов [и др.] // Педиатрия/Онкогематология. – 2015. – №10. – С.30-37.
7. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России / Ю.В. Румянцева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 19-27.
8. Pui, C.-H. Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update / C.-H. Pui, W.L. Carroll, S. Meshinchi // J. Clin. Oncol. – 2011. – V.29. – P. 551-565.
9. Романова, О.Н. Лекарственные поражения печени у детей со злокачественными новообразованиями / О.Н. Романова // Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии: сб. ст. / Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии; сост.: О.В. Алейникова, Т.А. Углова. – Минск, 2012. – С. 188-192.

S.A. Khoduleva, I.P. Romashevskaya, A.N. Demidenko, E.F. Mitsura

**ASSESSMENT OF HEPATOTOXICITY OF THE INDUCTION THERAPY
STAGE OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN**

The article presents the analysis results of the functional state of liver at the stage of induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children under the ALL-MB-2015 program. The total number of examined patients from 1 to 18 years old is 33. The levels of hepatic transaminases (alanine aminotransferase – AlAT and aspartate aminotransferase – AsAT) on the background of polychemotherapy exceeded normal rates in 97% of patients (n = 32). The maximum increase in AlAT and AsAT levels was noted by the 36th day of induction therapy: the median of AlAT was 414,5 U / l (312,5...914,0), the median of AsAT was 111,2 U / l (69,2...212,4), which significantly exceeded these levels during the initial diagnosis (AlAT – 22,2 U/l) and on the 15th day of induction (AlAT – 56,5 U/l). Toxic hepatitis of high degree of activity by the end of induction therapy was registered in all patients (n = 16) of the intermediate risk group with the additional administration of daunorubicin on the 22th day of induction. Considering the findings, in order to prevent hepatotoxicity, it was recommended to administer hepatoprotectors from the 10th day of induction polychemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in children.

Key words: *acute lymphoblastic leukemia, toxic hepatitis, children, polychemotherapy*

Поступила 13.03.2019