



І. М. Скрипник, Г. С. Маслова

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,
Полтава

Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії в динаміці індукції ремісії

Мета — дослідити частоту розвитку і характер порушень функціонального стану печінки у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) залежно від морфологічного варіанта за FAB-класифікацією та призначеної схеми хіміотерапії (ХТ).

Матеріали та методи. Обстежено 63 пацієнти із вперше встановленим діагнозом ГМЛ, із них 29 (46%) жінок та 34 (54%) чоловіки. Загальний стан хворих за ECOG I—II, за індексом Карновського 60—80%. Пацієнти розподілені на групи: I (n=27) — хворі на ГМЛ M0, M1, M2 за FAB-класифікацією; II (n=36) — хворі на ГМЛ M4, M5 за FAB-класифікацією. Пацієнти отримували 1-й курс індукції ремісії. Досліджували активність аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, лужної фосфатази, концентрацію загального білірубину в сироватці крові до початку ХТ, на 7-й, 14-й та 28-й дні лікування.

Результати. Проведення 1-го курсу індукції ремісії на тлі ГМЛ M0—M2 варіантів супроводжувалось розвитком гепатотоксичності I ступеня тяжкості на 7-й і 14-й дні у 2 (7,4%) хворих, а на тлі ГМЛ M4—M5 варіантів — у 11 (30,5%) хворих, із них у 8 (22,2%) хворих спостерігався I ступінь тяжкості, у 3 (8,3%) — II ступінь. У 2 (7,4%) хворих на ГМЛ M0—M2 варіантів I групи гепатотоксичні реакції характеризувались цитолітичним типом. У хворих на ГМЛ M4—M5 варіантів II групи зареєстровані такі типи гепатотоксичних реакцій: у 2 (5,5%) — цитолітичний, у 4 (11,1%) — холестатичний і у 5 (13,9%) — змішаний. У всіх хворих груп порівняння, що мали на 7-й і 14-й дні спостереження порушення печінкових проб, до 28-го дня відмічалось відновлення показників функціонального стану печінки.

Висновки. M4—M5 варіанти ГМЛ супроводжуються зростанням ризику виникнення гепатотоксичних реакцій, що зумовлено морфологією гемобластозу та більшою токсичністю режимів ХТ із включенням до їх складу етопозиду.

Ключові слова: гепатотоксичні реакції, гостра мієлоїдна лейкемія, індукція ремісії, хіміотерапія.

Проведення хіміотерапії (ХТ) у хворих на гострі лейкемії (ГЛ) із чітким дотриманням доз і режимів уведення цитостатичних препаратів залишається єдиною умовою для досягнення і підтримки клініко-гематологічної ремісії захворювання [4, 5]. У цьому аспекті гостро постають питання гепатотоксичності цитостатичних засобів, яка є певним лімітуючим чинником щодо дотримання протоколів лікування ГЛ [11, 15]. Незважаючи на той факт, що в цілому цитостатик-індуковані ураження печінки в онкогематологічній практиці фіксують більше ніж у 10% випадків [2, 3, 4], у розвинених країнах Європи дослід-

женням причин та механізмів формування гострих і хронічних гепатотоксичних реакцій приділяють вагоме значення [7, 15].

Розглядаючи питання гепатотоксичності в онкогематології, слід звернути увагу, що ураження клітин печінки у цієї категорії хворих може бути зумовлено комбінацією негативних факторів [3]. У першу чергу значення має морфологічний субстрат та об'єм пухлинної маси, що у дебюті ГЛ чітко корелює з імовірністю інфільтрації органів і тканин організму агресивними бластними клітинами та, відповідно, створює передумови до масивного руйнування гепатоцитів на тлі первинного цитостатичного впливу індукційних курсів ХТ [2]. Загальновизна-

ним універсальним негативним прогностичним фактором для всіх варіантів ГЛ вважають високу кількість лейкоцитів — більше $30 \cdot 10^9$ /л у дебюті захворювання, що асоціюється не тільки із ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій, а і зі зниженням тривалості первинно досягнутої клініко-гематологічної ремісії [4, 5]. Особливу категорію складають пацієнти із монобластним і мієломонобластним варіантами ГЛ, оскільки клітини моноцитарно-макрофагальної системи здатні до хемотаксису, фагоцитозу і бактеріцидної активності [5, 7]. Однією із найбільш важливих функцій даних клітинних елементів є здатність до синтезу біологічно активних речовин, а саме: інтерлейкінів, інтерферонів, лізоциму, фактора активації нейтрофілів та інших, які беруть активну участь у регуляції гемопоезу, гострій фазі запалення, метаболічних процесах у печінці. Так, у сироватці крові хворих на ГЛ мієломонобластного і монобластного варіантів виявляють зростання концентрації лізоциму із підвищенням ризику формування поліорганних ускладнень, зокрема з боку печінки [5]. Крім цього, під час оцінки імовірних ризиків формування уражень печінки на тлі ГЛ слід враховувати первинну відповідь на хіміотерапію індукції, що дає змогу виділяти резистентні форми захворювання, які дають можливість зарахувати цих пацієнтів до групи негативного прогнозу. Отже, саме адекватну хіміотерапію із дотриманням головного принципу «доза — інтенсивність» вважають незалежним фактором, який визначає прогноз для кожного конкретного пацієнта. З цієї точки зору перед кожним лікарем, що проводить лікування цієї категорії пацієнтів, постає питання можливості дотримання доз і режимів введення цитостатичних препаратів, зазначених у спеціалізованих протоколах із урахуванням можливих токсичних реакцій [3, 5, 12, 14]. Препарати хіміотерапевтичного ряду володіють очікуваною гепатотоксичністю, що зумовлена, у першу чергу, основним терапевтичним механізмом дії цитостатика [14]. Фактори, які можуть потенціювати формування прямих гепатотоксичних реакцій, загально визнані і належать до спільних з непрямыми гепатотоксичними реакціями ідіосинкратичного типу. Всі фактори, що сприяють формуванню медикаментозних уражень печінки, за даними Національного інституту раку США (NCI), можна умовно розподілити на три групи [4, 7]:

- фактори, що залежать від індивіда (вік, стать, вагітність, мальнутриція, ожиріння, цукровий діабет, коморбідність із включенням хронічних дифузних захворювань печінки);

- зовнішні фактори (паління, зловживання алкоголем, інфекції та епізоди запалення);
- фактори, які залежать від медикаментозного засобу (особливості метаболізму в печінці, добова доза, механізм дії препарату, перехресна сенситілізація, взаємодія препаратів, поліпрагмація).

Аналізуючи імовірність формування гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛ у динаміці індукційної хіміотерапії, слід зазначити, що всі фактори, які залежать від характеристик медикаментозного засобу, будуть мати місце практично у повному обсязі [1, 14, 16]. Як призначення прогнозовано токсичної комбінації цитостатичних препаратів, так і застосування супровідної терапії, що включає нестероїдні протизапальні препарати, зокрема ацетафіен, антибактеріальні, протигрибкові, противірусні та ін., значно підвищує ризик уражень клітин печінки [6, 13]. З іншого боку, іноді досить складно визначити, який саме препарат сприяв розвитку медикаментозно-індукованого ураження печінки. Отже, проблема діагностики гепатотоксичних реакцій у цієї категорії пацієнтів постає досить гостро. В онкогематології в рутинній практиці застосовують прості, доступні неінвазивні біохімічні тести, які дають змогу діагностувати порушення функціонального стану печінки із визначенням синдрому, що превалює [7]. Згідно з рекомендаціями Ради медичних наукових організацій (Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)) про розвиток «ураження печінки» можуть свідчити випадки підвищення активності аланінової амінотрансферази (АЛТ) або рівня прямого білірубіну, або поєданого зростання активності аспарагінової амінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та рівня загального білірубіну (ЗБ) за умов, коли рівень одного і більше показників не менше, ніж у 2 рази перевищує верхню межу норми (ВМН). До гепатоцелюлярного типу належить ізольоване зростання АЛТ $> 2 \cdot \text{ВМН}$ або підвищення АЛТ $> 2 \cdot \text{ВМН}$, що поєднується зі зростанням активності ЛФ за умов відповідності $R > 5$, де R відповідає АЛТ (ВМН)/ЛФ (ВМН). Ураження печінки за холестатичним типом реєструють за умов ізольованого зростання ЛФ $> 2 \cdot \text{ВМН}$ або відповідності $R < 2$. Змішаний тип медикаментозно-індукованого ураження печінки діагностують, якщо $R = 2 - 5$ [4, 13, 14].

Під час проведення хіміотерапії принципово важливим аспектом є не лише своєчасна діагностика гепатотоксичних реакцій, а й визначення ступеня їх тяжкості. З цією метою може бути запропонована шкала Національного інституту раку США (NCI) (табл. 1) [7].

Таблиця 1. Критерії тяжкості гепатотоксичних реакцій Національного інституту раку США

Показник	Ступінь гепатотоксичності				
	0 (печінка не уражена)	I (легкий)	II (середньотяжкий)	III (тяжкий)	IV (загрожує життю)
АСТ	< VMH	< 2,5 · VMH	2,5–5 · VMH	5–20 · VMH	> 20 · VMH
АЛТ	< VMH	< 2,5 · VMH	2,5–5 · VMH	5–20 · VMH	> 20 · VMH
ЛФ	< VMH	< 2,5 · VMH	2,5–5 · VMH	5–20 · VMH	> 20 · VMH
ЗБ	< VMH	< 1,5 · VMH	1,5–3 · VMH	3–10 · VMH	
γ-Глутамілтранспептидаза	< VMH	< 2,5 · VMH	2,5–5 · VMH	5–20 · VMH	> 20 · VMH
Альбумін	< VMH	До 30 г/л	20–30 г/л	< 20 г/л	–
Печінкова енцефалопатія	Немає	Немає	Немає	Астеріксис	Енцефалопатія, кома

Від ступеня тяжкості гепатотоксичної реакції, яка виникла під час хіміотерапії, принципово залежить тактика подальшого лікування пацієнтів. Складність у цьому аспекті полягає у важливості дотримання основного правила хіміотерапії щодо відповідності доз і режимів уведення цитостатиків як вагомого прогностичного фактора ГЛ [5, 14]. Розвиток уражень печінки у межах легкого та середньотяжкого ступенів дає підставу продовжувати подальше призначення препарату, який, імовірно, сприяв формуванню гепатотоксичної реакції, з моніторингом показників функціонального стану печінки. У цілому за умов вперше виявленого підвищення амінотрансфераз до 3 · VMH рекомендовано моніторинг біохімічного аналізу крові із визначенням чотирьох загальноновизнаних показників (АЛТ, АСТ, ЛФ та білірубін) у період від 48-ми до 72-х годин, що дозволить підтвердити або спростувати наявність відхилення від нормального рівня [7, 14]. Підвищення активності амінотрансфераз у межах гепатотоксичної реакції тяжкого ступеня, тобто більше 5 VMH, потребує миттєвої відміни препарату, який міг бути причиною порушень функціонального стану печінки [14, 17].

Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть було проведено багато досліджень, присвячених вивченню медикаментозних уражень печінки, проблемі цитостатик-індукованих уражень печінки приділяється значно уваги. Наукові напрями в онкогематології спрямовані переважно на вирішення питань підвищення ефективності впливу цитостатичної терапії на пухлину, резистентності до хіміотерапії, пошуку нових препаратів таргетної дії. Проте, на наш погляд, особливе значення має також про-

гнозування ймовірних побічних ефектів, зокрема з боку печінки, що надасть можливість визначити категорію пацієнтів, які потребують призначення додаткових медикаментозних препаратів з профілактичною метою.

Мета дослідження — дослідити частоту розвитку і характер порушень функціонального стану печінки у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) залежно від морфологічного варіанта за FAV-класифікацією та призначеної схеми хіміотерапії.

Матеріали та методи

Ми обстежили 63 пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ГМЛ, що проходили лікування на базі гематологічного відділення ПОКЛ імені М. В. Скліфосовського, із них 29 (46 %) склали жінки, 34 (54 %) — чоловіки. До дослідження включали хворих, загальний стан яких відповідав за ECOG I–II, за індексом Карновського 60–80 %. Діагноз ГМЛ було встановлено згідно з критеріями діагностики відповідно до наказу МОЗ України від 30.07.2010 № 647.

Розподіл пацієнтів на групи проводили залежно від морфологічного варіанта ГЛ за FAV-класифікацією:

I (n = 27) — хворі на ГМЛ M0, M1, M2 за FAV-класифікацією;

II (n = 36) — хворі на ГМЛ M4, M5 за FAV-класифікацією.

Хворим була призначена індукційна хіміотерапія з оцінкою стану пацієнтів згідно зі стандартами ведення онкогематологічних хворих на ГЛ, згідно з наказом МОЗ України 30.07.2010 № 647. Пацієнти отримували перший курс індукції згідно з режимами «7 + 3» або «5 + 2» для

варіантів М0–М2 та «7+3+етопозид» або «5+2+етопозид» для варіантів М4–М5.

У порівняльному аспекті пацієнтам I та II груп оцінку показників функціонального стану печінки проводили чотири рази: до початку хіміотерапії, на 7-й, 14-й та 28-й день лікування. Досліджували активність АЛТ, АСТ, ЛФ, концентрацію ЗБ в сироватці крові. Ступінь тяжкості порушень функціонального стану печінки оцінювали згідно з критеріями тяжкості гепатотоксичних реакцій Національного інституту раку США (NCI). Всім хворим перед включенням у дослідження проводили визначення скринінгових маркерів вірусних гепатитів В і С. До дослідження включали пацієнтів із негативним результатом скринінгових тестів на вірусні гепатити, без анамнезу зловживання алкоголем та наявності хронічних дифузних захворювань печінки. З метою визначення порівняльного аспекту токсичності різних варіантів ГМЛ залежно від призначеної схеми лікування до дослідження включали пацієнтів без порушень функціонального стану печінки у дебюті захворювання, що дало можливість призначати цитостатичні препарати без редукції дози.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента – Фішера, аналіз достовірності отриманих результатів проводили за допомогою таблиць критичних точок розподілу Стьюдента з використанням критеріїв t і p . Підраховували середнє значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері з використанням таблиць Microsoft Office Excel – 2010 (США). Статистично значущими вважали відмінності за умов $p < 0,05$.

Результати дослідження

На момент встановлення діагнозу ГМЛ всі показники функціонального стану печінки знаходились у межах нормальних значень (табл. 2), що було умовою для включення у дослідження, оскільки тільки у пацієнтів із первинно неспровокованою печінкою можна виявити можливі гепатотоксичні ефекти цитостатиків. Проведення 1-го курсу специфічної індукційної терапії у хворих на ГМЛ I групи супроводжувалось низькою частотою і легким ступенем тяжкості порушень функціонального стану печінки. Так, відмічалось зростання активності АЛТ у сироватці крові в межах I ступеня токсичності до 2,5 ВМН у 2 (7,4%) хворих на ГМЛ М0–М2, що отримували хіміотерапію із включенням цитарабіну і доксорубіцину, тобто спостерігався розвиток уражень печінки цитолітичного типу (див. табл. 2). Дані порушення печінкових тестів зафіксовані на 7-й і на 14-й день спостереження із відновленням показників до 28-го дня (див. табл. 2). Зростання активності АЛТ у період з 7-го по 14-й дні може бути пояснено як безпосередньою дією препаратів на гепатоцити, так і лізисом пухлини, що сприяє формуванню поліорганичних уражень, зокрема тканин печінки. Проте слід зазначити відсутність статистично значущих порушень функціонального стану печінки у пацієнтів із варіантами М0–М2 на тлі 1-го курсу індукції ремісії протягом усього періоду спостереження. Отримані нами результати співпадають з даними інших досліджень, які показують низьку частоту виникнення гепатотоксичних реакцій при призначенні даної комбінації цитостатиків у стандартних дозах, передбачених протоколами для індукції ремісії ГЛ, у хворих без

Таблиця 2. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ГМЛ у динаміці першого курсу індукції ремісії ($M \pm m$)

Група		АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	ЗБ, мкмоль/л	ЛФ, Од/л
I (n = 27)	До ХТ	25,5 ± 8,7	23,6 ± 8,1	12,4 ± 5,2	66,4 ± 17,4
	7-й день	28,4 ± 10,1	24,4 ± 14,2	11,9 ± 7,1	68,4 ± 18,1
	14-й день	32,7 ± 11,8	26,1 ± 14,9	14,3 ± 8,1	72,5 ± 20,3
	28-й день	24,9 ± 9,1	21,1 ± 8,5	11,5 ± 8,1	72,4 ± 18,8
II (n = 36)	До ХТ	24,3 ± 7,9	22,9 ± 9,1	13,2 ± 4,6	67,7 ± 16,9
	7-й день	36,4 ± 12,5	24,5 ± 17,3	23,3 ± 7,1	180,6 ± 43,2**
	14-й день	34,7 ± 14,2	23,1 ± 10,6	18,3 ± 8,1	148,6 ± 32,1**
	28-й день	25,2 ± 11,3	23,4 ± 9,1	14,7 ± 5,1	82,3 ± 11,1

Примітка. * Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

** Різниця щодо значення показника I групи статистично значуща ($p < 0,05$).

порушень функціонального стану печінки до початку лікування [8–10]. Зростання ризику формування уражень печінки на тлі терапії цитарабіном зростає до 43,5% у хворих із підвищенням активності амінотрансфераз перед хіміотерапією зумовлене фоновими факторами (наприклад, септичним станом, гемолізом та ін.) [9]. Проте у цьому випадку остаточно стверджувати, що порушення функціонального стану печінки у динаміці введення цитостатиків викликане саме препаратами, не можна. Інші випадки гепатотоксичності реєстрували на тлі високих доз цитарабіну, що значно перевищує такі для стандартних схем індукції ремісії. Підвищення активності трансаминаз різного ступеня тяжкості фіксували у 24 (88%) із 27 пацієнтів. Порушення функціональних печінкових тестів розвивались протягом 72 годин після введення високих доз цитарабіну і характеризувались відсутністю чіткої залежності від дози і зворотністю [10].

Подібна тенденція, згідно з даними клінічних досліджень, відмічається і стосовно протипухлинних антибіотиків, а саме, доксорубіцину. Зміни функціонального стану печінки на тлі терапії даними препаратами спостерігають досить рідко [14, 17]. В одному із досліджень було зафіксовано у 6 пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією, що отримували курс індукції ремісії із включенням вінкрістину, преднізолону, доксорубіцину, короткочасне зростання активності трансаминаз АСТ і АЛТ та рівня білірубину. Ці зміни були зворотними і розцінені як ідіосинкратична реакція [8].

Динамічне спостереження за хворими II групи, які отримували стандартну схему індукції ремісії для мієломонобластного та монобластного варіанта ГЛ із комбінацією препаратів цитарабіну, доксорубіцину і етопозиду, показало статистично значущу різницю за частотою розвитку і ступенем тяжкості порушень функціонального стану печінки порівняно із пацієнтами I групи. Так, зростання функціональних тестів печінкових тестів виявлено у 11 (30,5%) хворих II групи, із них у 8 (22,2%) хворих спостерігався I (легкий) ступінь ураження печінки і у 3 (8,3%) – II (середньотяжкий) ступінь. За характером гепатотоксичної реакції у 2 (5,5%) відповідали цитолітичному, у 4 (11,1%) – холестатичному, у 5 (13,9%) – змішаному типу ураження. Статистично значущі зміни функціональних печінкових тестів виявля-

ні стосовно активності ЛФ, яка на 7-й і 14-й день спостереження в 2,6 і у 2,2 разу відповідно перевищувала показники до лікування ($p < 0,02$) (див. табл. 2). Паралельно при оцінці активності ЛФ у групах порівняння зафіксовано зростання показника на 7-й і на 14-й день спостереження у 2,6 разу і у 2 рази відповідно у хворих II групи відносно пацієнтів I групи (див. табл. 2). Проте у хворих II групи аналогічно I групі відмічалось відновлення показників функціонального стану печінки до 28-го дня спостереження. Таким чином, можна припустити, що додаткове включення до схем хіміотерапії етопозиду потенціює гепатотоксичну дію цитарабіну і доксорубіцину. Проте неможливо не враховувати негативне прогностичне значення і агресивність перебігу монобластного і мієломонобластного варіантів ГЛ, зумовлених характером морфологічного субстрату пухлини, що також зазначається на результатах інших досліджень. Важливо, що виявлені порушення функціонального стану печінки під час 1-го курсу індукції ремісії мали оборотний характер, тобто пацієнти на 28-й день спостереження були оцінені як такі, яким можна проводити подальше специфічне лікування.

Висновки

Проведення 1-го курсу індукції ремісії за режимами «7+3» або «5+2» хворим на ГМЛ M0–M2 варіантів супроводжується низькою частотою розвитку порушень функціонального стану печінки, які зафіксовані у 2 (7,4%) хворих на 7-й і 14-й дні спостереження і характеризувались цитолітичним типом ураження легкого ступеня тяжкості.

На тлі проведення 1-го курсу індукції ремісії за режимами «7+3+етопозид» або «5+2+етопозид» на 7-й і 14-й дні спостереження відмічалось порушення печінкових проб у 11 (30,5%) хворих на ГМЛ M4–M5 варіантів, із них у 8 (22,2%) хворих спостерігався легкий і у 3 (8,3%) – середньотяжкий ступінь ураження печінки.

У хворих на ГМЛ M4–M5 варіантів II групи зареєстровані гепатотоксичні реакції: у 2 (5,5%) – цитолітичного, у 4 (11,1%) – холестатичного і у 5 (13,9%) – змішаного типу.

У всіх хворих груп порівняння, що мали на 7-й і 14-й дні спостереження порушення печінкових проб, до 28-го дня відмічалось відновлення функціонального стану печінки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – І. С., Г. С.;

збір та обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – Г. С.;

редагування – І. С.

Список літератури

1. Буевров А. О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить // Клинические перспективы гастроэнтер., гепатол. — 2007. — № 5. — С. 13—18.
2. Денисова Е. Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови // Гематол. и трансфузиол. — 2013. — № 2 (58). — С. 40—46.
3. Доминикова Н. П., Непомнящих Г. И., Тетерина Н. В. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — № 6 (134). — С. 54—59.
4. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Данилевская Н. Н., Маевская Е. А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии онкогематологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. — 2012. — № 8. — С. 37—44.
5. Клиническая онкогематология: Рук-во для врачей / Под ред. М. А. Волковой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. — 1120 с.
6. Кляритская И. Л., Максимова Е. В. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективность терапии у больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 2 (64). — С. 128—134.
7. Курмуков И. А. Лекарственные поражения печени при лечении онкогематологических заболеваний // Клиническая онкогематология. — 2010. — № 1. — С. 60—67.
8. Aviles A., Herrera J., Ramos E. et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1984. — Vol. 105. — P. 912—913.
9. Ellison R. R., Holland J. F., Weil M. et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults // Blood. — 1968. — Vol. 32. — P. 507—523.
10. George C. B., Mansour R. P., Redmond J. et al. Hepatic dysfunction and jaundice following high-dose cytosine arabinoside // Cancer Treat. Rep. — 1984. — Vol. 54. — P. 2360—2362.
11. Lewis J. H. Drug-induced liver disease // Med. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 84. — 2000. — P. 1275—1311.
12. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 474—485.
13. Minjun Chen, Ayako Suzuki, Jurgen Borlak. et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 503—514.
14. Paul D. King, Michael C. Perry Hepatotoxicity of Chemotherapy // The Oncologist. — 2001. — N 6. — P. 162—176.
15. Skrypnik I., Kharchenko N., Maslova G. Drug-induced liver injury // 10-th Intern. Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12—14, 2014). — Prague, 2014. — P. 44.
16. Skrypnik I., Maslova G. Methods of the drug-induced liver correction in leukemia acute patients // J. Gastroenterology and Hepatology. — 2013. — Vol. 28, suppl. 3. — P. 445—446.
17. Skrypnik I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of anticycline-induced liver injury // Highlights from // Hepatology. — 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. Falk Symposium 199 (Germany, Freiburg, October 14—15, 2015). — Freiburg, 2015. — P. 75.

И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Оценка частоты развития и характера гепатотоксических реакций у больных острыми миелоидными лейкозиями в динамике индукции ремиссии

Цель — исследовать частоту развития и характер нарушений функционального состояния печени у больных острыми миелоидными лейкозиями (ОМЛ) в зависимости от морфологического варианта по FAB-классификации и назначенной схемы химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Обследовано 63 пациента с впервые установленным диагнозом ОМЛ, из них 29 (46%) женщин и 34 (54%) мужчины. Общее состояние пациентов по ECOG I—II, по индексу Карновского 60—80%. Пациенты разделены на группы: I (n=27) — больные ОМЛ M0, M1, M2 за FAB-классификацией; II (n=36) — больные ОМЛ M4 и M5 по FAB-классификации. Пациенты получали 1-й курс индукции ремиссии. Исследовали активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, концентрацию общего билирубина в сыворотке крови до начала ХТ, на 7-й, 14-й и 28-й дни лечения.

Результаты. Проведение 1-го курса индукции ремиссии на фоне ОМЛ M0—M2 вариантов сопровождается развитием гепатотоксичности I степени тяжести на 7-й и 14-й дни у 2 (7,4%) больных, а на фоне ОМЛ M4—M5 вариантов — у 11 (30,5%) больных, из них у 8 (22,2%) больных наблюдалась I степень тяжести, у 3 (8,3%) — II степень. У 2 (7,4%) больных ОМЛ M0—M2 вариантов I группы гепатотоксические реакции характеризовались цитолитическим типом. У больных ОМЛ M4—M5 вариантов II группы зарегистрированы следующие типы гепатотоксических реакций: у 2 (5,5%) — цитолитический, у 4 (11,1%) — холестатический и у 5 (13,9%) — смешанный. У всех больных групп сравнения, у которых установлено на 7-й и 14-й дни наблюдения нарушение печеночных проб, к 28-му дню зафиксировано восстановление показателей функционального состояния печени.

Выводы. M4—M5 варианты ОМЛ сопровождаются повышением риска возникновения гепатотоксических реакций, что обусловлено морфологией гемобластоза и большей токсичностью режимов ХТ, в состав которых входит этопозид.

Ключевые слова: гепатотоксические реакции, острая миелоидная лейкозия, индукция ремиссии, химиотерапия.

I. M. Skrypnyk, G. S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The evaluation of frequency and character of hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia in the dynamics of remission induction

Objective — to study the frequency and character of liver functional disturbances in patients with acute myeloid leukemia (AML) depending on the morphologic variant according to the FAB-classification and prescribed chemotherapeutic (ChT) scheme.

Materials and methods. The investigation involved 63 patients with newly diagnosed AML, from them 29 (46 %) were women and 34 (54 %) men. The general ECOG performance status was I-II, the Karnofsky index was 60 to 80 %. The patients were divided into groups: the I group (n = 27) included patients with AML M0, M1, M2 according to FAB-criteria; the II group (n = 36) consisted of patients with AML M4, M5 according to FAB-criteria. The patients received the 1st remission induction course. Serum alanine and asparagine aminotransferases, alkaline phosphatase activity, total bilirubin concentration were assessed before the ChT start, and on the 7th, 14th, 28th days of treatment.

Results. The conduction of the 1st remission induction course in AML patients with M0—M2 variants was accompanied by the I grade hepatotoxicity on the 7-th and 14-th days in 2 (7.4 %) patients, and in AML patients with M4—M5 variants — in 11 (30.5 %) patients, in 8 (22.2 %) out of them the grade I of severity was detected, in 3 (8.3 %) — grade II. Hepatotoxic reactions in 2 (7.4 %) patients with AML M0, M1 and M2 variants of the group I were characterized as cytolytic. Among the patients of the group II with AML M4 and M5 variants the following types of hepatotoxic reactions were registered: cytolytic in 2 patients (5.5 %), cholestatic in 4 subjects (11.1 %) and mixed type in 5 (13.9 %) patients. In patients of all comparison groups, in whom liver tests disturbances were observed on the 7th and 14th days, the indicators of liver functional state were restored by the 28-th day.

Conclusions. It has been established that M4—M5 AML variants were associated with an increased risk of the onset of hepatotoxic reactions, that is determined by hemoblastosis morphology and higher toxicity of ChT regimens with inclusion of etoposide.

Key words: hepatotoxic reactions, acute myeloid leukemia, remission induction, chemotherapy.

Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: inskrpnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2018 р.