УДК 616.155.392:616.36

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

# Біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію групи стандартного ризику

**Г.С. Маслова,**
**І.М. Скрипник**

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Проведення специфічної хіміотерапії (ХТ) у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) супроводжується ризиком порушення функціонального стану печінки. Проте, залишається значна кількість недостатньо з'ясованих питань щодо гепатотоксичності препаратів цитостатичного ряду, оскільки порушення печінкових тестів розвиваються не в усіх пацієнтів.

**Мета роботи** — визначити характер змін біохімічних печінкових тестів у хворих на ГЛЛ групи стандартного ризику в динаміці індукції ремісії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 22 пацієнтів із уперше встановленою ГЛЛ, з яких 8 (36,4%) жінок і 14 (63,6%) чоловіків. Середній вік склав (27,8 ± 14,8) року. Пацієнти належали до групи стандартного ризику, що досягли клініко-гематологічної ремісії на 28-й день лікування. Обстежували пацієнтів перед початком ХТ і на 28-й день лікування, визначали показники біохімічної панелі. Тяжкість гепатотоксичних реакцій оцінювали відповідно до критеріїв Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

**Результати та обговорення.** Дебют ГЛЛ у хворих стандартної групи ризику у 81,8% випадків супроводжується порушеннями функціонального стану печінки, які характеризуються цитолітичним, холестатичним та змішаним типами та не перевищують I ступінь за CTCAE.

Досягнення клініко-гематологічної ремісії супроводжується зменшенням кількості пацієнтів з порушеннями печінкових тестів. Зростання активності аланінової амінотрансферази (АЛТ), аспарагінової амінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), g-глутамілтранспептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та збільшення концентрації білірубіну та його фракцій у сироватці крові на 28-й день терапії виявлено у 14 (63,8%) пацієнтів. У хворих на ГЛЛ групи стандартного ризику без порушення біохімічних печінкових тестів перед початком ХТ на тлі індукції ремісії не зареєстровано зростання активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ та збільшення концентрації білірубіну в сироватці крові. Введення L-аспарагінази хворим на ГЛЛ групи стандартного ризику в динаміці індукції ремісії супроводжується зменшенням концентрації загального білка в сироватці крові у 1,3 разу порівняно з первинним обстеженням ($p < 0,05$).

**Висновки.** Проведення індукції ремісії хворим на ГЛЛ стандартної групи ризику характеризується зниженням рівня загального білка сироватки крові, яке не залежить від активності трансаміназ, пов'язано із введенням L-аспарагінази та потребує врахування під час визначення терапії супроводу.

**КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ**

**Скрипник Ігор Миколайович**
д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини № 1, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: inskrypnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 березня 2019 р.

**Ключові слова:**
гостра лімфобластна лейкемія, біохімічні печінкові тести, хіміотерапія, L-аспарагіназа.

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) належить до пухлин, утворених з клітин — попередників лімфоїдного паростка кровотворення, та поділяється на три групи за імунофенотипом: про-В-клітинну, зрілу В-клітинну, Т-клітинну. Етіологічні чинники розвитку даного захворювання залишаються недостатньо вивченими [4, 6]. Доведеними факторами ризику виникнення ГЛЛ, як і інших онкогематологічних захворювань, є іонізуюча радіація та генетичні захворювання, а саме:

синдром Дауна, Блума та Швачмана—Даймонда [4]. Частота діагностики нових випадків ГЛЛ і лімфобластних лімфом в Європі складає 1,28 випадку на 100 тис. населення щорічно з відмінностями в різних вікових категоріях: 0,53 у віковому діапазоні 45—54 роки, 1,0 — у віці 55—74 роки, 1,45 — у віці 75—99 років [3, 6]. ГЛЛ є відносно рідкісним захворюванням серед дорослого населення. Протягом останніх десятиліть зареєстровано значний прогрес в ефективності лікування даної категорії пацієнтів. У країнах Європи 5-річна загальна виживаність зросла з 29,8 % у 1997—1999 рр. до 41,1 % у 2006—2008 рр. ($p < 0,0001$) із відмінностями в різних вікових групах [4—6, 9]. У віковому діапазоні 15—54 роки загальна виживаність перевищує 50 %, у 55—64 роки показник загальної виживаності менше 30 %, у пацієнтів старше 65 років — нижче за 20 % [6, 7, 9]. Найкращі показники 5-річної виживаності спостерігаються у дітей віком 1—4 роки (93,1 %), а найнижчі — до 1 року (55,8 %) та 15—19 років (72,5 %) [9].

Високі показники виживаності хворих на ГЛЛ обумовлені чітким алгоритмом діагностичних засобів із визначенням групи ризику та наступним своєчасним призначенням специфічної хіміотерапії (ХТ) [1]. До факторів негативного прогнозу належить вік (> 45/55/65 років), загальний статус (ECOG > 1), кількість лейкоцитів (> 30 В-лінійний ГЛЛ/> 100 Т-лінійний ГЛЛ), імунофенотип (про-В-клітинний / ранній та зрілий Т-клітинний), каріотип (філадельфійська хромосома (Ph+)/транслокація t (4; 11) та ін.), цитогенетика (BCR-ABL$^+$ та ін.), ураження нервової системи [4—6]. Лікування ГЛЛ розраховано на 2—3,5 року і включає три фази: індукцію ремісії, консолідацію/інтенсифікацію та підтримуючу терапію. Проведення ХТ у чіткій відповідності до принципу доза-інтенсивність є обов'язковою умовою досягнення первинної клініко-гематологічної ремісії, а також високого відсотка 5-річної безрецидивної виживаності пацієнтів [1, 6, 7]. З цієї точки зору особливої уваги заслуговує моніторинг ризику гепатотоксичних реакцій як фактора, що може лімітувати виконання вимог протоколу лікування ГЛЛ щодо доз і режимів введення цитостатиків [1, 2, 9]. У клінічній практиці широко застосовуються критерії Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), за якими визначають ступінь тяжкості побічних ефектів, індукованих прийомом медикаментів, та подальшу тактику ведення пацієнтів [1—3]. На тлі проведення специфічної ХТ імовірний розвиток гепатотоксичних реакцій як прямої, так і непрямої дії, оскільки цільовий терапевтичний ефект препаратів цитостатичного ряду — це ушкодження клітин пухлини з високим ризиком побічного руйнування здорових клітин і органів людини. Непрямі гепатотоксичні реакції у цьому аспекті мають другорядне значення. Проте, розвиток ідіосинкразичних реакцій у динаміці ХТ не виключений, що необхідно враховувати під час динамічного спостереження за пацієнтами, слідкуючи за появою специфічних симптомів, таких як висипання на шкірі, збільшення температури, еозинофілія [1, 3, 8, 11, 13].

До препаратів, що застосовуються під час проведення першої фази індукції ремісії ГЛЛ, належать преднізолон, вінкристин, антрациклiновий антибіотик (доксорубіцин, даунорубіцин) і L-аспарагіназа, кожен з яких становить власний токсичний ризик для клітин печінки. Так, основною мішенню для антрациклінових антибіотиків є ДНК, завдяки інтеркаляції у структуру якої реалізується основна протипухлинна дія. Проте, антрацикліни беруть участь у редокс-реакціях окиснення і відновлення за участю цитохромів Р450-редуктази, ксантиноксидази, нікотинамід-аденіннуклеотиддегідрогенази, цитохром b5-редуктази з утворенням високореактивних сполук, що індукують утворення перекису водню, супероксидрадикала, гідроксильного радикала, які потенціюють протипухлинну дію і є основним механізмом розвитку побічних реакцій. Максимальною чутливістю до дії антрациклінів володіють кардіоміоцити — через низьку активність ферментів антиоксидантного захисту у клітинах серця навіть здорової людини [5, 12].

Вінкристин належить до препаратів рослинного походження, антимікротубулярних агентів, механізм дії якого зумовлений пригніченням полімеризації тубуліну, що, в свою чергу, призводить до порушення структури мікротрубочок у період формування мітотичного веретена. Вінкристин викликає апоптоз як злоякісних, так і нормальних клітин організму. Найбільш частими побічними ефектами його застосування є ураження нервової системи [5]. Максимальний ступінь ризику формування гепатотоксичних реакцій у динаміці індукції ремісії ГЛЛ належить L-аспарагіназі, дія якої полягає в гідролізі аспарагіну до аспарагінової кислоти й амонію. У клітинах лімфоїдного походження здатність до синтезу аспарагіну знижена, що й обумовлює протипухлинну дію L-аспарагінази. Саме із зниженням рівня L-аспарагіну і L-гліцину, донатором метальних груп у синтезі якого є аспарагін, пов'язаний гепатотоксичний ефект L-аспарагінази, що призводить до порушень білкового, ліпідного і вуглеводного обмінів [1].

Призначення глюкокортикоїдів у високих цитостатичних дозах (преднізолон 60 мг/м$^2$ протягом 28 днів) потенціює ризик гепатотоксичних реакцій. Одночасно саме комбіноване призначення препаратів у програмах ХТ призводить до потенціювання токсичних ефектів та формування різних за ступенем тяжкості та характером порушень функціональних печінкових тестів, що може залежати від індивідуальних особливостей організму [1, 6]. Науковий пошук в онкогематології спрямований, насамперед, на підвищення ефективності боротьби з пухлиною. Проте, ускладнення ХТ, у першу чергу з боку печінки, потребують детального вивчення, що може допомогти провести своєчасну діагностику уражень печінки з наступною корекцією специфічної та супровідної терапії [1]. У клінічній практиці слід враховувати, що на ймовірність розвитку порушень біохімічних печінкових тестів у хворих на ГЛЛ додатково впливають низка ознак, які можна віднести до прогнозу ефективності ХТ, тобто недосягнення ремісії на 28-й день специфічної терапії, що згідно наших спостережень є найвагомішим фактором ризику формування уражень печінки у даної категорії пацієнтів. Таким чином, з метою визначення саме гепатотоксичної дії препаратів цитостатичного ряду особливої уваги заслуговує оцінка функціонального стану печінки у хворих на ГЛЛ стандартного гематологічного ризику, що досягли клініко-гематологічної ремісії на 28-й день лікування.

**Мета роботи** — визначити характер змін біохімічних печінкових тестів у хворих на ГЛЛ групи стандартного ризику в динаміці індукції ремісії.

## Матеріали та методи

Обстежено 22 пацієнтів з уперше встановленою ГЛЛ, що перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні, із них 8 (36,4 %) жінок і 14 (63,6 %) чоловіків, за період 2014—2018 років. Середній вік хворих склав (27,8 ± 14,8) року. Діагноз ГЛЛ встановлено відповідно до наказу МОЗ України від 30.07.2010 р. № 647. Пацієнти належали до групи стандартного ризику, загальний стан яких за шкалою ECOG відповідав 1—2, а за індексом Карновського — 60—80 %. Хворим було призначено проведення курсу індукції ремісії відповідно до стандартів лікування хворих на ГЛЛ. Пацієнти отримували першу фазу індукції ремісії для пацієнтів стандартного ризику: ГЛЛ common варіант (CD10$^+$, найбільш частий імунофенотиповий варіант), вік 15—35 років, лейкоцити менше 30 · 10$^9$/л, BCR/ABL-негативність. Призначали першу фазу індукції ремісії згідно з протоколом GMALL 04/89 (D. Hoelzer): преднізолон 60 мг/м$^2$ всередину 1—28 днів, доксорубіцин 25 мг/м$^2$ внутрішньовенно 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні, вінкристин 2 мг/м$^2$ внутрішньовенно 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні, L-аспарагіназа 5000 Од/м$^2$ внутрішньовенно через день 15—28 днів, 7 введень, інтратекально метотрексат 15 мг у 1-й день. До дослідження включали пацієнтів, які досягли клініко-гематологічної ремісії на 28-й день лікування.

**Таблиця.** Динаміка показників печінкових тестів у хворих на ГЛЛ у динаміці індукції ремісії

| Показник | Хворі на ГЛЛ (n = 22) | |
|---|---|---|
| | До ХТ | На 28-й день |
| АЛТ, Од/л | 40,71 ± 28,17 | 41,14 ± 15,2 |
| АСТ, Од/л | 39,09 ± 28,7 | 35,23 ± 24,4 |
| Загальний білок, г/л | 75,53 ± 5,2 | 59,09 ± 5,9* |
| Білірубін загальний, мкмоль/л | 10,42 ± 8,2 | 13,61 ± 16,4 |
| Білірубін прямий, мкмоль/л | 3,28 ± 1,5 | 4,27 ± 9,4 |
| Білірубін непрямий, мкмоль/л | 7,45 ± 3,2 | 9,32 ± 11,5 |
| ЛДГ, Од/л | 797,42 ± 324,1 | 592,51 ± 173,1 |
| ГГТП, Од/л | 78,21 ± 23,2 | 116,2 ± 68,4 |
| ЛФ, Од/л | 376,78 ± 139,3 | 238,41 ± 93,4 |

Примітка. *$p < 0,05$ — достовірна різниця між показниками до та після лікування.

Обстеження пацієнтів проводили двічі: перед початком ХТ і на 28-й день лікування. Визначали наступні біохімічні показники: аланінову амінотрансферазу (АЛТ), аспарагінову амінотрансферазу (АСТ), загальний білок, загальний білірубін і його фракції, лактатдегідрогеназу (ЛДГ), лужну фосфатазу (ЛФ), g-глутамілтранспептидазу (ГГТП). Оцінку тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

## Результати та обговорення

Дебют ГЛЛ у 18 (81,8 %) пацієнтів супроводжувався порушеннями печінкових тестів, що зумовлено інтоксикаційним та анемічним синдромами і синдромом пухлинної проліферації. Слід зазначити, що зміни функціонального стану печінки не перевищували I ступінь за CTCAE (таблиця). Так, активність АЛТ і АСТ у сироватці крові в межах нормальних коливань виявлено у 14 (63,6 %) і 16 (72,7 %) пацієнтів відповідно. Ізольоване зростання активності АЛТ у сироватці крові зафіксовано у 2 (9,1 %) пацієнтів. Показники загального білірубіну і його фракцій до початку цитостатичної терапії перебували в межах нормальних значень.

Активність ЛДГ у сироватці крові 16 (72,7 %) пацієнтів збільшувалась до I ступеня за CTCAE,

а у 6 (27,3 %) хворих була в нормі. Зростання активності ЛДГ може бути обумовлено дебютом ГЛЛ, показник якої використовується у гематологічній практиці як додатковий прогностичний фактор. Активність ЛФ і ГГТП у межах нормальних коливань була у 6 (27,3 %) і 4 (18,18 %) хворих відповідно. Ізольоване зростання активності ЛФ і ГГТП у сироватці крові зареєстровано у 2 (9,1 %) і 4 (18,2 %) пацієнтів відповідно. У 10 (45,5 %) обстежених хворих перед початком ХТ спостерігалось одночасне збільшення активності ЛФ, ГГТП із АЛТ та АСТ, що супроводжувалось зростанням концентрації загального білірубіну в сироватці крові за рахунок прямої фракції, яке не перевищувало I ступінь за CTCAE. Таким чином, у дебюті ГЛЛ на тлі розгорнутої клініко-гематологічної симптоматики часто спостерігаються порушення функціональних печінкових тестів як цитолітичного, холестатичного, так і змішаного типів.

На 28-й день лікування на тлі досягнення клініко-гематологічної ремісії, зменшення інтоксикаційного синдрому спостерігалась тенденція до зниження активності ЛДГ у сироватці крові пацієнтів, що співпадає з даними інших дослідників та свідчить про позитивну клінічну динаміку. Важливо, що в групі стандартного ризику за умов досягнення клініко-гематологічної ремісії зменшились кількість хворих із змінами печінкових тестів та ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій. Порушення функціонального стану печінки, що відповідали I ступеню за CTCAE (див. таблицю), спостерігались у 14 (63,8 %) пацієнтів.

Активність АЛТ і АСТ у межах нормальних коливань спостерігалась у 16 (72,7 %) і 18 (81,8 %) пацієнтів відповідно. Ізольоване зростання активності АЛТ у сироватці крові зареєстровано лише у 1 (4,5 %) хворого. Ізольоване збільшення показника ГГТП виявлено у 3 (13,6 %) пацієнтів, поєднання зростання активності ГГТП і ЛФ — у 6 (27,3 %) хворих, з яких у 2 осіб супроводжувалось збільшенням концентрації білірубіну в рівних співвідношеннях прямої і непрямої фракції. У 4 (18,2 %) пацієнтів спостерігалось одночасне зростання активності АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та загального білірубіну без переважання певної фракції. Важливо, що незалежно від загальної тенденції до покращення печінкових тестів, у хворих на ГЛЛ групи стандартного ризику відзначалось достовірне зменшення концентрації загального білка у сироватці крові в 1,3 разу порівняно з первинним обстеженням ($p < 0,05$), що, ймовірно, зумовлено введенням препарату L-аспарагінази, основним механізмом гепатотоксичної дії якої є саме порушення білковосинтезувальної функції печінки, що зумовлене зниженням пулу аспарагіну та глутаміну.

## Висновки

1. Дебют ГЛЛ у хворих стандартної групи ризику у 81,8 % випадків супроводжується порушеннями функціонального стану печінки за цитолітичним, холестатичним та змішаним типами, що не перевищує I ступінь за CTCAE.
2. Ефективне проведення ХТ із досягненням клініко-гематологічної ремісії супроводжується зменшенням до 63,8 % кількості пацієнтів з порушеннями печінкових тестів: АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ, білірубіну та його фракцій.
3. У хворих на ГЛЛ групи стандартного ризику без порушення функціональних печінкових тестів перед початком ХТ на тлі індукції ремісії гепатотоксичних реакцій (зростання активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ, збільшення концентрації білірубіну та його фракцій у сироватці крові) не зареєстровано.
4. Введення препарату L-аспарагінази хворим на ГЛЛ групи стандартного ризику у динаміці індукції ремісії супроводжується зменшенням концентрації загального білка в сироватці крові у 1,3 разу порівняно з первинним обстеженням ($p < 0,05$).

***Конфлікту інтересів немає.***
***Участь авторів**: концепція і дизайн дослідження — І.М. Скрипник; збір та обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання статті — Г.С. Маслова.*

## Список літератури

1. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії в динаміці індукції ремісії // Сучасна гастроентерол.— 2018.— № 2 (100).— С. 16—22.
2. Bonkovsky H.L., Jones D.P., Russo M.W. et al. Drug-induced liver injury.— 6th edn. Ch 25.— W.B. Saunders: Philadelphia, PA, 2011.— P. 417—461.
3. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am. J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 109 (7).— P. 950—966. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
4. Chiaretti S., Zini G., Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.— 2014.— Vol. 6.— P. 2014073. doi: 10.4084/MJHID.2014.073.
5. Foá R., Guarini A., Vitale A. Approach to the patient with a suspect of ALL: Goekbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. Reccommendations of the European Working Group for adult ALL.— Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011.— P. 24—31.
6. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. Acute lymphoblastic

leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol.— 2016.— Vol. 27 (5).— P. 69—82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
7. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymhoblastic leukaemia // Lancet.— 2013.— Vol. 381.— P. 1943—1955. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
8. Navarro V.J., Barnhart H.X., Bonkovsky H.L. et al. Herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the US // Gastroenterology.— 2012.— Vol. 142.— P. 1—41.
9. Sant M., Allemani C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project // Blood.— 2010.— Vol. 116 (19).— P. 3724—3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
10. Sant M., Minicozzi P., Mounier M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study // Lancet Oncol.— 2014.— Vol. 15.— P. 931—942. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7.
11. Skrypnyk I., Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12—14, 2014).— Prague, 2014.— 44 p.
12. Skrypnyk I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of antracycline-induced liver injury. Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. Falk Symposium 199 (October 14—15, 2015).— Freiburg, 2015.— 75 p.
13. Strader D.B., Navarro V.J., Seeff L.B. Hepatotoxicity from herbal preparation: in Boyer T.D., Mann M., Sanyal A.J. (eds). Zakim & Boyer's Hepatology, 6th edn. Ch. 26.— W.B. Saunders: Philadelphia, PA, 2011.— P. 462—775.

**А.С. Маслова, И.Н. Скрыпник**
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

## Биохимические особенности поражения печени у больных с острой лимфобластной лейкемией группы стандартного риска

Проведение специфической химиотерапии (ХТ) у больных с острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) сопровождается риском нарушения функционального состояния печени. Однако остается много нерешенных вопросов относительно гепатотоксичности препаратов цитостатического ряда, поскольку нарушение печеночных тестов развиваются не у всех пациентов.

**Цель работы** — определить характер изменений биохимических печеночных тестов у больных с ОЛЛ группы стандартного риска в динамике индукции ремиссии.

**Материалы и методы.** Обследованы 22 пациента с впервые выявленной ОЛЛ, из них 8 (36,4 %) женщин и 14 (63,6 %) мужчин. Средний возраст обследованных составил (27,8 ± 14,8) года. Пациенты соответствовали группе стандартного риска, которые достигли клинико-гематологической ремиссии на 28-й день лечения. Обследовали пациентов перед началом ХТ и на 28-й день лечения, определяя показатели биохимической панели. Тяжесть гепатотоксических реакций оценивали в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

**Результаты и обсуждение.** Дебют ОЛЛ у больных стандартной группы риска в 81,8 % случаев сопровождается нарушениями функционального состояния печени, которые характеризуются цитолитическим, холестатическим и смешанным типами и не превышают I степени по CTCAE.

При достижении клинико-гематологической ремиссии уменьшается количество пациентов с нарушениями печеночных тестов. Увеличение активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), g-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также концентрации билирубина и его фракций в сыворотке крови на 28-й день терапии выявлено у 14 (63,8 %) пациентов. У больных с ОЛЛ группы стандартного риска без нарушения функциональных печеночных тестов перед началом ХТ на фоне индукции ремиссии не зарегистрировано повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, увеличение концентрации билирубина и его фракций в сыворотке крови. Введение L-аспарагиназы больным с ОЛЛ группы стандартного риска в динамике индукции ремиссии сопровождается уменьшением концентрации общего белка в сыворотке крови в 1,3 раза по сравнению с первичным обследованием ($p < 0,05$).

**Выводы.** Проведение индукции ремиссии больным с ОЛЛ стандартной группы риска характеризуется снижением уровня общего белка сыворотки крови, которое не зависит от активности трансаминаз, связано с введением L-аспарагиназы и требует учета при определении терапии сопровождения.

**Ключевые слова:** острая лимфобластная лейкемия, биохимические печеночные тесты, химиотерапия, L-аспарагиназа.

**G.S. Maslova, I.M. Skrypnyk**
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Biochemical peculiarities of liver injury in patients with acute lymphoblastic leukemia of standard risk

The specific chemotherapy (CT) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is accompanied by a risk of the liver functional state violation. However, there are still many unsolved questions regarding the hepatotoxicity of cytostatic drugs, since hepatic tests' impairment develops not in all patients.

**Objective** — to determine the nature of changes in biochemical liver tests in patients of standard risk in the dynamics of remission induction chemotherapy.

**Materials and methods.** The examinations involved 22 patients with newly diagnosed ALL, from them 8 (36.4 %) women and 14 (63.6 %) men; mean age was (27.8 ± 14.8) years. Patients complied with criteria of the standard risk group, who achieved clinical and hematological remission on the 28th day of treatment. Patients were examined at

baseline before the CT and on the 28th day of treatment, the panel biochemical parameters were determined. The severity of hepatotoxic reactions was evaluated according to the criteria of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

**Results and discussion.** The ALL debut in patients of standard risk in 81.8 % of cases was accompanied by violations of the functional liver state characterized by cytolytic, cholestatic and mixed types and did not exceed the 1st grade of CTCAE.

The achievement of clinical-hematologic remission was accompanied by a decrease in the number of patients with liver test abnormalities. Increasing activity of ALT, AST, ALP, GGTP, LDH and the concentration of bilirubin and its fractions in the blood serum on the 28th day of therapy was revealed in 14 (63.8 %) patients. In patients with ALL of standard risk without violations of functional liver tests at baseline, during the CT induction, no increase in the activity of ALT, AST, LF, GGTP, LDH, and serum levels of bilirubin and its fractions was observed. The L-asparaginase administration to the patients with ALL of standard risk in the dynamics of remission induction was accompanied by a decrease in the blood serum levels of total protein in 1.3 times compared to the baseline examination ($p < 0.05$).

**Conclusions.** The conduction of the remission induction to the ALL patients of the standard risk group was characterized by the lowering the serum total protein level, wich did not depend on the transaminases' activity and was associated with the L-asparaginase treatment; this should be taken into account when choosing the supportive therapy.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, biochemical liver tests, chemotherapy, L-asparaginase.