

УДК 616.155.392:616.36-056.52

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії

Мета роботи — визначити роль надмірної маси тіла й ожиріння у формуванні гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії (ГЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 58 пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ГЛ. Вік пацієнтів склав 22–63 роки, співвідношення жінок і чоловіків — 26 (44,8 %) і 32 (55,2 %) відповідно. Розподіл пацієнтів на групи проводили відповідно до результатів визначення індексу маси тіла: перша група (n = 30) — хворі на ГЛ з нормальною вагою; друга група (n = 28) — хворі на ГЛ з надмірною масою тіла й ожирінням. Обстеження пацієнтів проводили тричі: перед початком хіміотерапії, на 28-й і 56-й день. Визначали показники активності аланінової (АЛТ) і аспарагінової (АСТ) амінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну (ЗБ) у сироватці крові. Визначення ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Національного інституту раку (NCI).

Результати та обговорення. На 56-й день лікування в першій групі хворих на ГЛ з нормальною вагою виявлено тенденцією до зростання в сироватці крові активності АЛТ у 1,8 разу, АСТ — у 1,3 разу, ЛФ — у 1,6 разу, ГГТП — у 1,9 разу порівняно з первинним обстеженням ($p > 0,05$) та збереження рівня ЗБ у сироватці крові у межах нормальних значень. У другій групі хворих з надмірною масою тіла й ожирінням зареєстровано достовірне зростання активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу, а також збільшення рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням. Крім того, гепатотоксичні реакції зафіксовані у 7 (23,3 %) хворих першої групи і у 19 (67,8 %) — другої. У хворих першої групи гепатотоксичність не перевищувала I ступінь, у 8 (28,6 %) хворих другої групи гепатотоксичність відповідала I ступеню і у 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеню.

Висновки. Надмірна маса тіла й ожиріння є суттєвими факторами ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ гострих лейкемій.

Ключові слова:

гепатотоксичні реакції, хіміотерапія, гострі лейкемії, надмірна маса тіла, ожиріння.

Протягом останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих на гострі лейкемії (ГЛ), що дозволило принципово змінити частоту досягнення клініко-гематологічних ремісій, зменшити ризик виникнення ранніх і пізніх рецидивів, вплинути на показники виживаності пацієнтів [4, 15, 16]. Проте, гепатотоксичність все ще залишається вагомою проблемою проведення хіміотерапії (ХТ), що обумовлено низкою факторів [3, 5, 6, 15, 16]. По-перше, первинно в дебюті ГЛ клітини печінки є спровокованими на тлі складних патогенетичних механізмів активного онкогематологічного захворювання, що значно ускладнює діагностику медикаментозно-індукованого ураження [6, 8]. Наприклад, зростання активності трансаміназ у сироватці крові пацієнтів у процесі введення цитостатиків може бути пов'язано



**I.M. Скрипник,
Г.С. Маслова**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

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

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

Стаття надійшла до редакції
19 липня 2018 р.

здебільшого з розпадом бластних клітин, які інфільтрували тканини печінки, ніж із безпосередньо токсичним впливом конкретного препарату. По-друге, у лікуванні ГЛ застосовують програмне лікування, що включає комбінацію цитостатиків з чітким зазначенням дози і режимів введення кожного конкретного препарату, тобто завжди дуже важливо визначити, який саме засіб викликав порушення показників функціонального стану печінки [1, 2]. По-третє, під час лікування даної категорії пацієнтів завжди активно застосовують супровідну терапію, що включає препарати, кожен з яких окремо володіє власним гепатотоксичним потенціалом [8, 12]. Такий негативний фактор ризику виникнення уражень печінки, як поліпрагмазія, буде присутнім у 100 % випадків лікування хворих на ГЛ незалежно від варіанта онкогематологічного захворювання, обраної схеми програмної ХТ [4, 14]. Отже, важливим завданням лікаря, який проводить цитостатичну терапію, є оцінка факторів ризику, які залежать безпосередньо від пацієнта, а саме вік, стать, наявність супутніх захворювань [1, 7, 10]. Відомо, що медикаментозні ураження печінки частіше виникають у пацієнтів старше 60 років і в осіб жіночої статі. Зростання ризику виникнення гепатотоксичних реакцій з віком пов'язано зі зменшенням маси функціонуючих гепатоцитів, порушенням печінкового кровотоку, зниженням ферментативної активності як I, так і II фази біотрансформації препаратів, що обов'язково враховується під час розрахунку дози цитостатичних засобів [1, 7].

На нашу думку, особливе значення має вплив надмірної маси тіла й ожиріння на частоту та характер гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ. Відомо, що ожиріння, і особливо абдомінальна його форма, створює передумови для формування стеатозу печінки як першого удару в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [9, 10, 13]. Первинна діагностика останньої у дебюті ГЛ досить ускладнена, оскільки зміни показників функціонального стану печінки у даної категорії пацієнтів не можуть бути трактовані однозначно. У свою чергу, стеатоз і стеатогепатит є доведеними факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій як облігатного, так і факультативного типу [7, 9, 10, 13].

Для препаратів цитостатичного ряду характерно поєднання прямого і непрямого токсичного впливів. Пряма або облігатна гепатотоксична дія зумовлена основним механізмом дії препарату, тобто певний препарат у визначеній дозі виявляє безпосередній ушкоджуючий вплив на тканини печінки. Для даного типу гепатотоксичних реакцій характерна чітка залежність ризику її виник-

нення від дози, прогнозованість і наявність можливості відтворення токсичного ефекту в експерименті. Непряма гепатотоксична дія полягає в індивідуальній чутливості до конкретного препарату і характеризується утворенням токсичних метаболітів у реакціях I і II фази метаболізму препаратів, тобто з індивідуальними особливостями активності ферментативних систем або з реакціями гіперчутливості до конкретного препарату [7]. Ожиріння і НАЖХП створюють тло для формування гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛ. Ураження печінки на тлі ХТ у спровокованих пацієнтів можна пояснити різними патогенетичними механізмами, а саме прогресуванням стеатозу, індукцією оксидативного стресу, стимуляцією продукції прозапальних цитокінів [9]. Дослідження останніх десятиліть присвячені ролі ферментів цитохрому P450 у зростанні ризику гепатотоксичних реакцій. Показано, що в осіб з ожирінням має місце збільшення активності цитохромів CYP2A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, що призводить до зростання ризику утворення токсичних метаболітів у реакціях I фази біотрансформації, які індукують вільнорадикальне окиснення, викликають тяжку мітохондріальну дисфункцію та цитоліз [10, 13]. В осіб з ожирінням також має місце зниження рівня глутатіону, що призводить до пригнічення процесів інактивації токсичних метаболітів, утворених в результаті I фази біотрансформації [13]. Отже, зростання активності ферментів системи цитохрому P450 і зменшення функціональних можливостей ферментів II фази біотрансформації ксенобіотиків створює в осіб з ожирінням високий ризик гепатотоксичних реакцій, які у низці випадків можуть протікати у вигляді гострого гепатиту. Незважаючи на те, що проблемі медикаментозних уражень печінки приділяється достатньо уваги, існують лише поодинокі дослідження, присвячені вирішенню даної проблеми у пацієнтів онкогематологічного профілю. Вивчення предикторів розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на ГЛ може сприяти ефективному їх прогнозуванню та профілактиці.

Мета роботи — визначити роль надмірної маси тіла й ожиріння у формуванні гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 58 пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ГЛ, що перебували на лікуванні на базі гематологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського, з яких 39 хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) і 17 хворих на гостру лімфоїдну

Таблиця. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ГЛ у динаміці індукції ремісії з урахуванням фактора ожиріння

Група	Е	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	ГГТП, Од/л	ЗБ, мкмоль/л	ЛФ, Од/л
ПЗ (n = 22)	1	21,6 ± 6,1	19,3 ± 7,6	34,3 ± 11,1	12,4 ± 4,1	62,4 ± 19,4
	1	26,8 ± 9,3	22,4 ± 8,9	37,8 ± 12,4	14,1 ± 3,9	66,6 ± 22,4
I (n = 30)	2	40,1 ± 16,2	26,8 ± 14,6	48,6 ± 16,5	15,9 ± 3,5	93,2 ± 20,6
	3	48,8 ± 18,5	29,6 ± 17,1	71,8 ± 24,2	14,9 ± 4,1	106,6 ± 25,8
	1	32,4 ± 11,4	23,8 ± 9,6	48,1 ± 14,6	13,9 ± 5,1	87,4 ± 18,7
II (n = 28)	2	74,5 ± 15,4**	52,5 ± 21,3	91,4 ± 29,4*	29,2 ± 11,4	209,3 ± 77,1
	3	84,2 ± 16,9**	59,4 ± 19,7*	125,4 ± 23,6**	50,1 ± 15,1**	323,4 ± 115,1**

Примітка. Е1 — первинне обстеження перед ХТ; Е2 — обстеження на 28-й день, Е3 — обстеження на 56-й день; * — різниця щодо нормального значення показника статистично значуща ($p < 0,05$); ** — різниця щодо значення до лікування статистично значуща ($p < 0,05$); * — різниця щодо значення показника між групами порівняння статистично значуща ($p < 0,05$).

лейкемію (ГЛЛ). Вік пацієнтів склав 22–63 роки, розподіл за статтю — 26 (44,8 %) і 32 (55,2 %) жінок і чоловіків відповідно. Загальний стан пацієнтів, за ECOG I–II, за індексом Карновського становив 60–80 %. Діагноз ГЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р. Хворі отримували програмну ХТ — курси індукції ремісії відповідно до стандартів ведення пацієнтів із ГЛ згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010. Хворі на ГЛЛ отримували I і II фази індукції ремісії за D. Hoelzer GMALL 04/89 для групи стандартного ризику (загальний ГЛЛ, вік 15–35 років, лейкоцити менше $30 \cdot 10^9/\text{л}$, ремісія на 4-му тижні, вік 51–65 років), що включали доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон, L-аспарагіназу (індукція 1–4-й тиждень), циклофосфан, цитарабін, 6-меркаптопурин (індукція 5–8-й тиждень). Хворі на ГМЛ отримували два курси індукції ремісії «7 + 3» та «5 + 2», що включають цитарабін і антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин, ідарубіцин), для варіантів М4 і М5 мієломонобластної і монобластної гострої лейкемії відповідно застосовували курси індукції ремісії «7 + 3 + етопозид» та «5 + 2 + етопозид». Групу практично здорових (ПЗ) склали 22 особи віком 19–25 років, з яких 8 жінок і 14 чоловіків.

Усім пацієнтам проводили визначення антропометричних показників: зріст, вага. Індекс маси тіла (ІМТ) підраховували за формулою: $\text{ІМТ} = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Значення ІМТ більше 30 кг/м^2 вважали ожирінням, діапазон від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ — надмірною масою тіла, діапазон від 18,5 до 24,9 — нормальною масою тіла. Серед обстежених пацієнтів за ІМТ нормальну вагу мали 30 (51,7 %), надмірну — 22 (37,9 %), ожиріння — 6 (10,3 %) хворих на ГЛ. Розподіл пацієнтів на групи проводили відповідно до результатів визначення ІМТ:

- I (n = 30) — хворі на ГЛ із нормальною масою тіла;
- II (n = 28) — хворі на ГЛ із надмірною масою тіла й ожирінням.

Обстеження пацієнтів проводили тричі: перед початком ХТ, на 28-й і 56-й день (після завершення двох фаз індукції ремісії). Визначали показники функціонального стану печінки: активність аланінової амінотрансферази (АЛТ), аспарагінової амінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну (ЗБ) у сироватці крові. Визначення ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Національного інституту раку (NCI). Критеріями виключення з дослідження були наявність позитивних скринінгових тестів на вірусні гепатити, зловживання алкоголем. Результати біохімічних методів дослідження були оброблені методом варіаційної статистики Стюдента—Фішера, аналіз достовірності отриманих результатів проводили за допомогою таблиць критичних точок розподілу Стюдента з використанням критеріїв t, p. Виконували підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп'ютері з використанням таблиць Microsoft Office Excel 2007 (США). Відмінності розцінювались як статистично значущі за умов $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У дебюті ГЛ у першій групі хворих, які не мали надмірної маси тіла й ожиріння, показники функціонального стану статистично значуще не відрізнялись від ПЗ осіб. Зростання активності АЛТ у сироватці крові в діапазоні до 2-х верхніх меж норми (ВМН) виявлено у 3 (10 %) хворих даної групи, що у 2 з них супроводжувалось зростанням активності ГГТП до 2-х ВМН (таблиця). Перед початком специфічної ХТ у сироватці крові пацієнтів другої групи спостерігалось збільшення активності АЛТ у 1,5 разу, АСТ — у 1,2 разу, ЛФ — у 1,4 разу порівняно з ПЗ особами ($p < 0,05$) (див. таблицю). Показник ЗБ у всіх пацієнтів перебував у межах норми.

Порушення функціонального стану печінки під час первинного обстеження діагностовано в 6 (21,4 %) хворих з надмірною масою тіла й ожирінням.

На 28-й день лікування у першій групі хворих на ГЛ виявлено тенденцію до зростання активності АЛТ у 1,5 разу, АСТ — у 1,2 разу, ЛФ — у 1,3 разу, ГГТП — у 1,5 разу порівняно з даними первинного обстеження ($p > 0,05$) без змін рівня ЗБ у сироватці крові (див. таблицю). Порушення показників функціонального стану печінки зафіксовано у 5 (16,6 %) хворих даної групи, тяжкість гепатотоксичних реакцій відповідала I ступеню.

У другій групі на 28-й день терапії під час другого обстеження в 14 (50 %) хворих діагностовано розвиток гепатотоксичних реакцій, що характеризувались зростанням активності у сироватці крові АЛТ і ГГТП у 2,3 і 1,9 разу відповідно ($p < 0,05$), з тенденцією до збільшення активності АСТ, ЛФ і ЗБ у 2,2, 2,4 і 2,1 разу відповідно ($p > 0,05$) порівняно з первинним обстеженням (див. таблицю). Ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій у 12 (42,9 %) пацієнтів відповідав I ступеню і у 2 (7,1 %) — II ступеню.

На 56-й день лікування у 7 (23,3 %) хворих першої групи з нормальною вагою виявлено відхилення показників функціонального стану печінки, що супроводжувалось тенденцією до зростання у сироватці крові пацієнтів активності АЛТ у 1,8 разу, АСТ — у 1,3 разу, ЛФ — у 1,6 разу, ГГТП — у 1,9 разу порівняно з первинним обстеженням ($p > 0,05$) та збереженням рівня ЗБ у сироватці крові у межах нормальних значень. Гепатотоксичні реакції відповідали I ступеню. Слід зазначити, що з накопиченням кумулятивної дози цитостатичних препаратів відзначалось збільшення кількості пацієнтів, у сироватці крові яких спостерігалось зростання активності ГГТП і ЛФ. У цілому гепатотоксичні реакції відповідали змішаному типу.

На 56-й день лікування порушення функціонального стану печінки зареєстровані у 19 (67,8 %) хворих другої групи з надмірною масою тіла й ожирінням. Гепатотоксичні реакції характеризувались достовірним зростанням активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу, а також збільшенням рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням. До того ж, у 8 (28,6 %)

хворих виявлено гепатотоксичність I ступеня і в 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеня. Слід зазначити, що у другій групі, так само як і в першій, встановлено зростання частоти та ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій одночасно із збільшенням кумулятивної дози цитостатиків.

Наявність надмірної маси тіла й ожиріння супроводжується значущим зростанням ризику розвитку уражень клітин печінки у хворих на ГЛ у динаміці індукції ремісії, що вкрай необхідно враховувати при визначенні прогностичних факторів та розробці методів профілактики формування гепатотоксичності на тлі ХТ [12, 14]. Безумовно, згідно стандартів ведення даної категорії пацієнтів, зростання активності трансаміназ у сироватці крові в діапазоні 3-х ВМН потребує моніторингу за показниками функціонального стану печінки і не вимагає негайної відміни призначеного лікування [12]. Проте, особливості медикаментозного впливу цитостатичних засобів полягають у тривалому періоді терапевтичної дії з тенденцією до прогресування розвитку ускладнень ХТ у період максимальної мієлосупресії [2, 4, 8]. Крім цього, навіть мінімальні прояви порушення функціонального стану печінки можуть стати основою для формування тяжких гепатотоксичних реакцій під час проведення курсів консолідації ремісії. Отже, пацієнти з надмірною масою тіла й ожирінням складають групу високого ризику за прогнозуванням уражень печінки, індукованих цитостатиками.

Висновки

Надмірна маса тіла й ожиріння є факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ хворих на ГЛ.

На тлі других курсів індукції ремісії ГЛ у хворих з надмірною масою тіла й ожирінням гепатотоксичні реакції розвивались у 19 (67,8 %) пацієнтів, з яких у 8 (28,6 %) виявлено гепатотоксичність I ступеня, у 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеня.

Гепатотоксичні реакції у хворих на ГЛ із надмірною масою тіла й ожирінням характеризувались змішаним типом і супроводжувались зростанням у сироватці крові пацієнтів активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу та збільшенням рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням.

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

Список літератури

1. Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить // Клинические перспективы гастроэнт., гепатол.— 2007.— № 5.— С. 13—18.
2. Доминикова Н.П., Непомнящих Г.И., Тетерина Н.В. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластомами // Бюллетень СО РАМН.— 2008.— № 6 (134).— С. 54—59.
3. 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.— 2012.— С. 37—44.
4. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007.— 1120 с.
5. Курмуков И.А. Лекарственные поражения печени при лечении онкогематологических заболеваний // Клиническая онкогематология.— 2010.— № 1.— С. 60—67.
6. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкомії у динаміці індукції ремісії // Сучасна гастроентерологія.— 2018.— № 2 (100).— С. 16—22.
7. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей.— М.: Форте Принт, 2012.— 39 с.
8. Чернова В.М. Патологія печінки при захворюваннях крові // Сучасна гастроентерологія.— 2016.— № 3 (89).— С. 105—113.
9. Begrich K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptation and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology.— 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26226>.
10. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors // Hepatology.— 2015.— Vol. 63.— P. 503—514.
11. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity // Hepatology.— Vol. 58.— 2003.— P. 824—826.
12. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // The Oncologist.— 2001.— N 6.— P. 162—176.
13. Pessayre D., Mansouri A., Berson A., Fromenty B. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury // Handb. Exp. Pharmacol.— 2010.— Vol. 196.— P. 311—365.
14. Skrynyk I., Kharchenko N., Maslova G. Drug-induced liver injury // 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12—14, 2014).— Prague, 2014.— P. 44.
15. Skrynyk 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.
16. Skrynyk I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of anthracycline-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. Скрипник, А.М. Маслова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Избыточный вес и ожирение как важный фактор риска цитостатик-индуцированных поражений печени у больных острыми лейкомиями

Цель работы — определить роль избыточного веса и ожирения в формировании гепатотоксических реакций у больных острыми лейкомиями (ОЛ).

Материалы и методы. Обследованы 58 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ. Возраст пациентов составил 22—63 года, соотношение женщин и мужчин — 26 (44,8 %) и 32 (55,2 %) соответственно. Разделение пациентов на группы проводили согласно результатам определения индекса массы тела: первая группа (n = 30) — больные ОЛ с нормальным весом; вторая группа (n = 28) — больные ОЛ с избыточным весом и ожирением. Обследование пациентов проводили трижды: перед началом химиотерапии, на 28-й и 56-й день. Определяли показатели активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови. Определение степени тяжести гепатотоксических реакций проводили в соответствии с критериями Национального института рака (NCI).

Результаты и обсуждение. На 56-й день лечения в первой группе больных ОЛ с нормальным весом выявлено тенденцию к увеличению в сыворотке крови активности АЛТ в 1,8 раза, АСТ — в 1,3 раза, ЩФ — в 1,6 раза, ГГТП — в 1,9 раза сравнительно с первичным обследованием ($p > 0,05$) и сохранением уровня ОБ в сыворотке крови в пределах нормальных значений. Во второй группе больных с избыточным весом и ожирением зарегистрировано достоверное увеличение активности АЛТ в 2,6 раза, АСТ — в 2,5 раза, ГГТП — в 2,6 раза, ЩФ — в 3,7 раза, а также увеличение уровня ОБ в сыворотке крови в 3,6 раза в сравнении с первичным обследованием. Кроме того, гепатотоксические реакции зафиксированы у 7 (23,3 %) больных первой группы и у 19 (67,8 %) больных второй группы. У больных первой группы гепатотоксичность не превышала I степени, а у 8 (28,6 %) больных второй группы гепатотоксичность соответствовала I степени, 11 (39,3 %) пациентов — II степени.

Выводы. Избыточный вес и ожирение являются существенными факторами риска развития гепатотоксических реакций в динамике ХТ острых лейкоми.

Ключевые слова: гепатотоксические реакции, химиотерапия, острые лейкомии, избыточный вес, ожирение.

I.M. Skrypnyk, G.S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Overweight and obesity as important risk factors for cytostatic-induced liver injury in patients with acute leukemia

Objective – to determine the role of overweight and obesity in the hepatotoxic reactions development in patients with acute leukemia (AL).

Materials and methods. The examinations involved 58 patients with newly diagnosed AL. Patient's age was 22–63 years, the ratio of women and men was 26 (44.8 %)/32 (55.2 %), respectively. The patients were divided in groups according to the results of body weight index: I (n = 30) – patients with normal weight; II (n = 28) – patients with obesity and overweight. Patients were examined three times: at baseline before starting chemotherapy (CT), on the 28th and 56th days. The activity of alanine (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB) in the blood serum were determined. The hepatotoxic reactions' severity was performed according to the criteria of the National Cancer Institute (NCI).

Results and discussion. On the 56th day of treatment in patients of group I with normal weight, the following trends were determined: tendency to increase of ALT activity in the blood serum in 1.8 times, AST – in 1.3 times, ALP – in 1.6 times, GGTP – 1.9 times in comparison with the baseline levels ($p > 0.05$). The preservation of serum TB level within the normal values was noticed. In patients of group II with overweight and obesity there was a significant increase in ALT activity in 2.6 times, AST – in 2.5 times, GGTP – in 2.6 times, APL – in 3.7 times, as well as TB serum level increase in 3.6 times compared with the baseline. In addition, hepatotoxic reactions were observed in 7 (23.3 %) patients in group I and in 19 (67.8 %) patients in group II. In patients of group I hepatotoxicity did not exceed grade I, and in group II – in 8 (28.6 %) patients hepatotoxicity was of grade I and in 11 (39.3 %) patients – grade II.

Conclusions. Overweight and obesity were proved as essential risk factors for the development of hepatotoxic reactions in the CT pattern of acute leukemia.

Key words: hepatotoxic reactions, chemotherapy, acute leukemia, overweight, obesity.