



УДК 616.36:616.155.392:615.28

DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168986

Маслова Г.С., Скрипник І.М.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

## Оцінка факторів ризику розвитку уражень печінки у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в динаміці хіміотерапії

For cite: Gastroenterologia. 2019;53(2):123-127. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168986

**Резюме. Актуальність.** Лікування В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії (В-ХЛЛ) супроводжується ризиком розвитку уражень печінки, що пов'язано із факторами, які залежать від особливостей пацієнта, пухлини, та хіміотерапією (ХТ). **Мета** — оцінити ризик розвитку і характер порушень печінкових тестів у хворих на В-ХЛЛ у динаміці ХТ. **Матеріали та методи.** Обстежено 76 хворих на В-ХЛЛ, із них 44 (57,9 %) чоловіки, 32 (42,1 %) жінки. Середній вік —  $(66,81 \pm 12,50)$  року. Стадію В-ХЛЛ визначали за класифікаціями К. Rai (1975, 1987) та J. Binet (1981, 2006). Призначали ХТ за схемою FC (флударабін, циклофосфан). Обстеження проводили перед ХТ і після двох курсів FC. Враховували гіперпластичний синдром, гіперлейкоцитоз. Оцінювали показники біохімічного аналізу крові. Використовували критерії Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02. **Результати.** Пізні стадії В-ХЛЛ, IV за Rai та C за Binet, у хворих на В-ХЛЛ асоціюються із зростанням ризику не отримати відповіді на ХТ (відношення ризиків (RR) 0,53; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,31–0,90;  $p < 0,05$ ). Наявність гіперпластичного синдрому супроводжується вірогідним ризиком не досягти відповіді на ХТ (RR 0,23; 95% ДІ 0,07–0,80;  $p < 0,05$ ). Ураження печінки частіше реєструють у хворих на В-ХЛЛ із III стадією (RR 1,96; 95% ДІ 1,33–2,88;  $p < 0,05$ ) і IV стадією (RR 2,13; 95% ДІ 1,47–3,08;  $p < 0,05$ ) порівняно із II стадією за Rai. У хворих на В-ХЛЛ ризик розвитку гепатотоксичних реакцій асоціюється із низькою ефективністю ХТ, а саме досягненням часткової відповіді (RR 3,18; 95% ДІ 1,93–5,22;  $p < 0,05$ ) та відсутністю відповіді на ХТ (RR 3,71; 95% ДІ 2,37–5,81;  $p < 0,05$ ). **Висновки.** Ризик виникнення уражень печінки зростає у хворих на В-ХЛЛ за наявності IV (C) стадії і асоціюється із низькою ефективністю ХТ.

**Ключові слова:** В-клітинна лімфоцитарна лейкемія; фактори ризику; гепатотоксичні реакції; хіміотерапія

### Вступ

В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія (В-ХЛЛ) належить до однієї із найбільш поширених форм гемобластозів у віковому діапазоні старше від 50 років, що займає до 30 % у структурі онкогематологічних захворювань у країнах Європи та Північної Америки [1, 3, 7]. За даними реєстрів, у країнах Європи захворюваність на ХЛЛ коливається у діапазоні 1,8–3,0 на 100 000 населення із фіксацією до 10 000 нових випадків на рік [7, 11]. У США захворюваність на ХЛЛ становить 3,5 на 100 000 населення: 5,0 — для чоловіків і 2,5 — для жінок [1, 7, 9, 11]. Щорічно кількість вперше встановлених випадків ХЛЛ у США досягає 15 000 [1, 10].

В-ХЛЛ виявляють переважно в осіб старшої вікової групи. Досить рідко вперше встановлюють діагноз В-ХЛЛ в осіб молодше за 50 років. Для даного захворювання характерна наявність сімейної схильності, що підтверджується зростанням імовірності розвитку як ХЛЛ, так і інших хронічних лімфопроліферативних захворювань у 3 рази для близьких родичів [1, 3].

Для В-ХЛЛ характерний доброякісний перебіг захворювання та повільне прогресування, що зумовлює тактику очікування [3, 12, 14]. Вживаність пацієнтів із В-ХЛЛ на ранніх стадіях захворювання у віковому діапазоні 60–70 років не відрізняється від такої у загальній популяції [3, 12, 13]. За даними окремого ме-

тааналізу [3], не було виявлено статистично значущих відмінностей показника виживаності між пацієнтами із В-ХЛЛ, яким було розпочато хіміотерапію (ХТ) одразу після встановлення діагнозу, порівняно із хворими, які отримали специфічне лікування після появи значних ознак прогресії захворювання. Проте у даному метааналізі не було враховано розподіл пацієнтів за факторами ризику, що, безумовно, могло б вплинути на отримані результати.

Згідно з сучасними уявленнями, на вибір тактики ведення пацієнтів із В-ХЛЛ впливає ряд факторів: поширеність пухлинного процесу та біологічні особливості пухлини, вік хворого, наявність симптомів прогресії захворювання, супутні захворювання, що можуть обмежувати можливості призначення адекватних схем і доз ХТ [3, 6, 8, 12, 13, 15]. З нашої точки зору, даний перелік несприятливих факторів відсутності відповіді на специфічне лікування має вагоме значення у прогнозуванні ймовірності порушень функціональних печінкових тестів у даної категорії хворих [5]. Онкогематологічні захворювання характеризуються наявністю численних механізмів формування уражень печінки, найбільш значущими із них вважають токсичний вплив цитостатиків, пухлинну інфільтрацію, інтоксикацію, метаболічні порушення [2, 4]. Отже, більшість досліджень відводить провідне місце за значенням саме ХТ. За нашими спостереженнями, введення цитостатичних препаратів у хворих на В-ХЛЛ не завжди супроводжується розвитком порушень печінкових тестів [5]. Даний факт обумовлює необхідність подальших клінічних досліджень, що дозволить виявити як основні клінічні характеристики гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ В-ХЛЛ, так і оцінити фактори негативного прогнозу формування уражень печінки.

**Мета** — оцінити ризик розвитку і характер порушень печінкових тестів у хворих на В-ХЛЛ в динаміці цитостатичної терапії.

## Матеріали та методи

Обстежено 76 хворих на В-ХЛЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з 2013 по 2017 рік. Співвідношення чоловіків і жінок становило 44 (57,9 %)/32 (42,1 %) особи. Середній вік обстежених хворих —  $(66,81 \pm 12,50)$  року. Діагноз В-ХЛЛ, показання до цитостатичної терапії, критерії відповіді на ХТ було встановлено відповідно до наказу МОЗ України від 12.05.2016 № 439. З метою визначення стадії В-ХЛЛ користувались загальновідомими класифікаціями К. Rai (1975, 1987) та J. Binet (1981, 2006). До дослідження включені пацієнти, в яких вперше зафіксовані ознаки прогресії захворювання, що відповідають критеріям до початку проведення ХТ. Пацієнтам призначали цитостатичну терапію згідно з режимом FC (флударабін  $25 \text{ мг/м}^2$  — 1–3 дні, циклофосфан  $300 \text{ мг/м}^2$  — 1–3 дні). Оцінку стану хворих проводили двічі: перед початком ХТ та після двох курсів FC. Клінічно визначали наявність гіперпластичного синдрому: лімфаденопатія більше від 3 см та/або збільшення розмірів печінки понад

5 см нижче краю реберної дуги та/або селезінки більше від 10 см нижче краю реберної дуги. Виконували загальноклінічний і біохімічний аналіз крові на аналізаторі. У гемограмі оцінювали наявність гіперлейкоцитозу більше  $100 \times 10^9/\text{л}$ . У сироватці крові визначали наступні показники: активність аланінової (АЛТ) та аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз, гаммаглутаміл-транспептидази (ГГТП), вміст загального білірубину та його фракцій, загального білка, сечовини. Оцінку тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02.

До дослідження не включали хворих із загальним станом за ECOG III і IV, наявністю аутоімунної гемолітичної анемії, хронічного вірусного гепатиту В та/або С та інших хронічних дифузних захворювань печінки.

Групу практично здорових становили 22 особи, віком  $(26,5 \pm 4,1)$  року, із них 12 чоловіків та 10 жінок.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента — Фішера. З метою аналізу вірогідності використовували таблиці критичних точок розподілу Стьюдента за критеріями  $t$  і  $p$ . Проводили підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду ( $M$ ), середньоквадратичного відхилення ( $m$ ). З метою визначення непараметричних результатів дослідження застосовували розрахунок за Вілкоксоном. З метою оцінки відносного ризику розраховували відношення ризиків (RR) та його 95% довірчий інтервал (ДІ). Розрахунок відношення ризиків виконували за формулою:  $RR = A(C + D) / C(A + B)$ , де  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$  — кількість спостережень в осередках таблиці сполучення. Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office — 2000 (США). Відмінності розцінювались як статистично значущі при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Під час первинного обстеження визначено розподіл пацієнтів за стадією В-ХЛЛ згідно з класифікаціями Rai і Binet. Стадії В-ХЛЛ IV за Rai та C за Binet належать до групи негативного прогнозу захворювання із очікуваним низьким рівнем відповіді на ХТ, медіаною виживаності пацієнтів 1,5–2 роки. З нашої точки зору, саме дана категорія хворих на В-ХЛЛ може становити групу ризику за ймовірністю розвитку гепатотоксичних реакцій. Виявлено, що IV (C) стадія за Rai, Binet мала місце у 19 (25 %) обстежених пацієнтів, які первинно потребували ХТ (табл. 1).

Під час клінічної оцінки стану пацієнтів перед початком ХТ гіперпластичний синдром виявлено у 12 (15,8 %) осіб, із них у 5 — лімфаденопатія (розмір лімфовузлів більше від 3 см), у 4 — гепатоспленомегалія (печінка більше від 5 см нижче краю реберної дуги та/або селезінка більше від 10 см нижче краю реберної дуги) і у 3 — поєднання лімфаденопатії і гепатоспленомегалії. За даними гемограми, гіперлейкоцитоз із рівнем лейкоцитів понад  $100 \times 10^9/\text{л}$  мав місце в 11 (14,5 %) пацієнтів, середній показник лейкоцитів становив  $(69,24 \pm 14,79) \times 10^9/\text{л}$ .

Після проведення двох курсів ХТ, згідно з режимом ФС, на 56-й день критерії повної відповіді були зареєстровані у 52 (68,4 %) хворих, часткова відповідь — у 14 (18,4 %), прогресія захворювання — у 10 (13,2 %) пацієнтів. Важливо, що фактори негативного прогнозу, які були виявлені під час первинного обстеження пацієнтів, впливали на результати проведеного специфічного лікування. Так, IV (C) стадія за Rai, Binet була зафіксована у 7 (13,4 %) хворих, які отримали повну відповідь на лікування, та у 5 (36,7 %) і 7 (70 %) пацієнтів із частковою відповіддю та відсутністю відповіді на ХТ відповідно. Отже, наявність IV (C) стадії за Rai, Binet у хворих на В-ХЛЛ чітко асоціюється із зростанням ризику не отримати відповіді на лікування (RR 0,53; 95% ДІ 0,31–0,90;  $p < 0,05$ ). Гіперпластичний синдром мав місце у 2 (3,8 %) хворих, у яких досягнуто повної відповіді на ХТ, і у 3 (21,4 %) та 7 (70 %) пацієнтів із частковою відповіддю та відсутністю відповіді на ХТ відповідно. Тобто великий об'єм пухлинної маси у хворих на В-ХЛЛ з гіперпластичним синдромом супроводжується вірогідним ризиком відсутності ефективності ХТ (RR 0,23; 95% ДІ 0,07–0,80;  $p < 0,05$ ). Паралельно гіперлейкоцитоз у загальному аналізі крові під час первинного обстеження хворих на В-ХЛЛ виявлено у 3 (5,8 %) пацієнтів, які досягли ремісії, і у 4 (28,6 %) і 4 (40 %) хворих із частковою відповіддю та відсутністю відповіді на ХТ відповідно. Таким чином, гіперлейкоцитоз вірогідно не збільшує ризик не досягти ремісії В-ХЛЛ під час проведення ХТ (RR 0,48; 95% ДІ 0,20–1,13;  $p > 0,05$ ).

Під час первинної оцінки показників біохімічної панелі у хворих на В-ХЛЛ статистично значущих відхилень порівняно із показниками практично здорових

осіб не виявлено, окрім зареєстрованого зростання у 2 рази рівня сечовини в сироватці крові пацієнтів порівняно із практично здоровими ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Проте, згідно із критеріями СТСАЕ, на фоні розгорнутої клінічної картини В-ХЛЛ перед початком ХТ у 21 (27,6 %) пацієнта мало місце зростання активності АЛТ, що у 14 із них супроводжувалось збільшенням активності АСТ у сироватці крові, у 20 (26,3 %) пацієнтів зареєстровано підвищення рівня загального білірубину та його фракцій у рівномірному співвідношенні, у 2 (2,6 %) — зниження показника загального білка, у 18 (23,7 %) хворих — збільшення рівня сечовини в сироватці крові. Важливо зазначити, що відхилення від норми показників біохімічної панелі не поєднувались і за тяжкістю не перевищували I ступінь. Таким чином, загальна кількість хворих на В-ХЛЛ, які мали порушення печінкових тестів, становила 59 (77,6 %), із них за класифікацією Rai 17 хворих мали II стадію, 23 — III стадію і 19 пацієнтів — IV стадію, це 53,1 % — з повною відповіддю, 92 % — з частковою і 100 % — з відсутністю відповіді. Отже, ризик формування гепатотоксичних реакцій асоціюється із ступенем тяжкості основного онкогематологічного захворювання, а саме із III стадією (RR 1,96; 95% ДІ 1,33–2,88;  $p < 0,05$ ) і IV стадією (RR 2,13; 95% ДІ 1,47–3,08;  $p < 0,05$ ) порівняно із II стадією за Rai.

Після проведення двох курсів ХТ в обстежених пацієнтів статистично значущих відхилень показників біохімічного аналізу крові не виявлено, мала місце помірна тенденція до зростання активності АЛТ і АСТ у 1,5 і 1,2 рази відповідно порівняно із первинним обстеженням пацієнтів ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Паралельно відмічена тенденція до зменшення рівня загального

**Таблиця 1 — Розподіл хворих на В-ХЛЛ згідно з класифікаціями К. Rai (1975, 1987), J. Binet (1981, 2006)**

Класифікація Rai		Класифікація Binet	
Стадія	Кількість пацієнтів, n (%)	Стадія	Кількість пацієнтів, n (%)
II	32 (42,1)	B	32 (42,1)
III	25 (32,9)	B	20 (26,3)
		C	5 (6,7)
IV	19 (25)	C	19 (25)

**Таблиця 2 — Динаміка показників біохімічної панелі у хворих на В-ХЛЛ у динаміці ХТ**

Показник	Практично здорові (n = 22)	Хворі на В-ХЛЛ (n = 76)	
		до ХТ	після двох курсів ХТ
АЛТ, Од/л	21,03 ± 6,02	22,68 ± 12,41	33,71 ± 16,21
АСТ, Од/л	18,21 ± 6,94	24,24 ± 14,02	29,01 ± 18,64
Загальний білок, г/л	70,41 ± 6,22	66,97 ± 7,32	67,25 ± 5,42
Білірубін загальний, мкмоль/л	16,94 ± 8,03	18,16 ± 14,91	16,71 ± 11,62
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,95 ± 1,82	4,62 ± 2,11	4,22 ± 1,17
Білірубін непрямий, мкмоль/л	12,82 ± 10,12	13,91 ± 13,82	12,11 ± 10,19
Сечовина, ммоль/л	4,84 ± 1,81	9,83 ± 2,92*	6,51 ± 2,44
ГГТП, Од/л	36,16 ± 10,02	46,21 ± 16,20	63,26 ± 24,20

**Примітка.** \* — вірогідна різниця між показниками практично здорових осіб і хворих на В-ХЛЛ перед ХТ ( $p < 0,05$ ).



білірубину і сечовини сироватки крові хворих в 1,1 і 1,5 раза відповідно відносно показників до ХТ ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Проте, незважаючи на загальну тенденцію до зменшення активності трансамінз, рівня білірубину, сечовини, у всіх хворих мала місце тенденція до збільшення активності ГТП у сироватці крові хворих в 1,4 раза ( $p > 0,05$ ) (табл. 2) порівняно із первинним обстеженням, що не залежала від ефективності ХТ. Даний факт може свідчити про наявність ризику формування холестатичного синдрому у даної категорії хворих на фоні проведення наступних курсів ХТ паралельно із зростанням кумулятивної дози цитостатиків. За СТСАЕ на фоні проведення двох курсів ХТ зареєстровано зменшення кількості пацієнтів із порушеннями показників біохімічної панелі. Зростання активності АЛТ виявлено у 16 (22 %) хворих, що супроводжувалось збільшенням активності АСТ у 9 пацієнтів. Підвищення рівня загального білірубину та сечовини у сироватці крові діагностовано у 12 (15,9 %) і 8 (10,5 %) хворих відповідно. Ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій за показником АЛТ у 2 (2,6 %) пацієнтів досягав II ступеня, решта показників знаходилась у межах I ступеня. Загальна кількість хворих на В-ХЛЛ, які мали порушення печінкових тестів, становила 36 осіб, із них 14 досягли повної ремісії, 12 — часткової відповіді, 10 — відсутності відповіді на ХТ. Тобто у групі пацієнтів, які досягли ремісії, ураження печінки виявлено тільки у 26,9 %, а серед хворих, які досягли часткової ремісії і відсутності ремісії, — у 85,7 і 100 % хворих відповідно. Таким чином, ризик формування гепатотоксичних реакцій асоціюється із низькою ефективністю ХТ, а саме досягненням часткової відповіді на специфічну терапію В-ХЛЛ (RR 3,18; 95% ДІ 1,93–5,22;  $p < 0,05$ ) та збереженням ознак прогресії захворювання на фоні ХТ (RR 3,71; 95% ДІ 2,37–5,81;  $p < 0,05$ ).

Отже, онкогематологічні захворювання, у тому числі і В-ХЛЛ, супроводжуються зростанням активності трансамінз, рівня білірубину, а також порушеннями синтетичної функції печінки, що співпадає з даними інших дослідників [2, 4]. Незважаючи на той факт, що цитостатичні препарати мають доведений ризик призводити до розвитку гепатотоксичних реакцій, на фоні призначення однієї схеми ХТ хворим на В-ХЛЛ ураження печінки чітко асоціюються з недостатньою ефективністю специфічної терапії [15]. У цьому випадку можна думати, що саме інфільтрація тканин печінки пухлиною є провідною причиною гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, які виявляються як порушення печінкових тестів. Дану думку підтверджують результати патоморфологічного дослідження 57 автопсійних зразків хворих онкогематологічного профілю. При хронічних лімфопроліферативних захворюваннях виявлені структурні зміни паренхіми, стромы та системи мікроциркуляції печінки, зумовлені у 75 % пухлинною інфільтрацією органу, яка носила дифузно-вогнищевий характер з переважним ураженням порталних трактів [4].

Тобто пацієнти із пізніми стадіями захворювання, що супроводжуються великим об'ємом пухлинної маси і, відповідно, високим ризиком інфіль-

трації клітинами пухлини тканин організму, у тому числі і печінки, мають максимально високий ризик розвитку уражень гепатоцитів, який, безумовно, зростає за умов недостатньої ефективності цитостатичної терапії.

## Висновки

1. У хворих на В-ХЛЛ, які мають IV (C) стадію захворювання за Rai, Binet, вірогідно зростає ризик не отримати повної відповіді на цитостатичне лікування (RR 0,53; 95% ДІ 0,31–0,90;  $p < 0,05$ ).

2. Наявність вираженого гіперпластичного синдрому чітко асоціюється із ризиком відсутності досягнення ремісії на фоні ХТ (RR 0,23; 95% ДІ 0,07–0,80;  $p < 0,05$ ).

3. Імовірність ризику розвитку гепатотоксичних реакцій асоціюється із ступенем тяжкості В-ХЛЛ, а саме із III стадією (RR 1,96; 95% ДІ 1,33–2,88;  $p < 0,05$ ) і IV стадією (RR 2,13; 95% ДІ 1,47–3,08;  $p < 0,05$ ) порівняно із II стадією за Rai.

4. Ризик формування гепатотоксичних реакцій вірогідно зростає на фоні низької ефективності ХТ, а саме за умов досягнення часткової відповіді на специфічну терапію В-ХЛЛ (RR 3,18; 95% ДІ 1,93–5,22;  $p < 0,05$ ) та збереження ознак прогресії захворювання на фоні ХТ (RR 3,71; 95% ДІ 2,37–5,81;  $p < 0,05$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Ivanivskaya TS, et al. Chronic lymphocytic leukemia and ionizing radiation. *Oncology*. 2016;18(2):84-92. (in Russian).
2. Domnikova NP, Nepomnyashchikh GI, Teterina NV. Clinical features of liver injury in patients with haemoblastosis. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science*. 2008;28(6):41-46. (in Russian).
3. Kriachok IA. Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment. *Approaches to the first-line treatment and their evolution. Clinical oncology*. 2013;(11):121-129. (in Russian).
4. Nepomnyashchikh GI, Postnikova OA, Domnikova NP, Bakarev MA. Morphological analysis of liver pathology in patients with acute leukemia and lymphoproliferative diseases. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;(49):26-30. (in Russian).
5. Skrypnyk IM, Maslova GS. The evaluation of frequency and character of hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia in the dynamics of remission induction. *Modern Gastroenterology*. 2018;(100):16-22. (in Ukrainian).
6. Philchenkov AA, Sklyarenko LM. Chronic lymphocytic leukemia: problems of diagnosis and therapy. *Oncology*. 2017;19(4):236-246. (in Russian).
7. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007 Dec;139(5):809-19. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x.

8. Keating MJ. The use of fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and malignant lymphomas. In: Hiddemann W, Plunkett W, Büchner T, et al., editors. *Acute Leukemias V. Haematology and Blood Transfusion. Vol 37. Acute Leukemias V. Berlin, Heidelberg: Springer; 1996. 572-577 pp.*

9. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC, et al. The impact of race, ethnicity, age and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis in the modern era. *Leuk Lymphoma. 2014 Dec;55(12):2778-84. doi: 10.3109/10428194.2014.898758.*

10. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Apr;26(4):632-641. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520.*

11. Oscier D, Wade R, Davis Z, et al. Prognostic fac-

tors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica. 2010 Oct;95(10):1705-12. doi: 10.3324/haematol.2010.025338.*

12. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J. 2018 Oct 3;8(10):93. doi: 10.1038/s41408-018-0131-2.*

13. Parikh SA, Chaffee KG, Larson MC, et al. Outcomes of a large cohort of individuals with clinically ascertained high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica. 2018 Jun;103(6):e237-e240. doi: 10.3324/haematol.2017.183194.*

14. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood. 2012 May 3;119(18):4101-7. doi: 10.1182/blood-2011-11-312421.*

Отримано 03.04.2019 ■

Маслова А.С., Скрыпник І.Н.

Українська медична стоматологічна академія, г. Полтава, Україна

### Оценка факторов риска развития поражений печени у больных хронической лимфоцитарной лейкоемией в динамике химиотерапии

**Резюме. Актуальность.** Лечение В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкоемии (В-ХЛЛ) сопровождается риском развития поражений печени, что связано с факторами, которые зависят от особенностей пациента, опухоли, и химиотерапией (ХТ). **Цель** — оценить риск развития и характер нарушений печеночных тестов у больных В-ХЛЛ в динамике ХТ. **Материалы и методы.** Обследовано 76 больных В-ХЛЛ, из них 44 (57,9 %) мужчины и 32 (42,1 %) женщины. Средний возраст — (66,81 ± 12,50) года. Стадию В-ХЛЛ определяли по классификациям К. Rai (1975, 1987) и J. Binet (1981, 2006). Назначали ХТ по схеме FC (флударабин, циклофосфан). Обследование проводили перед ХТ и после двух курсов FC. Учитывали гиперпластический синдром, гиперлейкоцитоз. Оценивали показатели биохимического анализа крови. Использовали критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.02. **Результаты.** Поздние стадии В-ХЛЛ, IV по Rai и C по Binet, у больных В-ХЛЛ ассоцииру-

ются с ростом риска не получить ответы на ХТ (отношение рисков (RR) 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,90; p < 0,05). Наличие гиперпластического синдрома сопровождается достоверным риском не достичь ответа на ХТ (RR 0,23; 95% ДИ 0,07–0,80; p < 0,05). Поражение печени чаще регистрируют у больных В-ХЛЛ в III стадии (RR 1,96; 95% ДИ 1,33–2,88; p < 0,05) и IV стадии (RR 2,13; 95% ДИ 1,47–3,08; p < 0,05) по сравнению со II стадией по Rai. У больных В-ХЛЛ риск развития гепатотоксических реакций ассоциируется с низкой эффективностью ХТ, а именно достижением частичного ответа (RR 3,18; 95% ДИ 1,93–5,22; p < 0,05) и отсутствием ответа на ХТ (RR 3,71; 95% ДИ 2,37–5,81; p < 0,05). **Выводы.** Риск возникновения поражений печени возрастает у больных В-ХЛЛ IV (C) стадии и ассоциируется с низкой эффективностью ХТ.

**Ключевые слова:** В-клеточная лимфоцитарная лейкоемия; факторы риска; гепатотоксические реакции; химиотерапия

G.S. Maslova, I.M. Skrypnik

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

### Evaluating the risk factors for liver injury in patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of chemotherapy

**Abstract. Background.** B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) treatment is accompanied by a risk of liver injury due to factors that depend on the characteristics of the patient, tumor, and chemotherapy (CT). The purpose was to assess the risk of development and nature of liver injury in patients with B-CLL in the dynamics of CT. **Materials and methods.** Seventy-six patients with B-CLL were examined, including 44 (57.9 %) men and 32 (42.1 %) women. The average age was (66.81 ± 12.50) years. The B-CLL stage was determined according to the Rai (1975, 1987) and Binet (1981, 2006) classifications. CT was administered in FC (fludarabine, cyclophosphamide) regimen. The patients were examined twice: before CT and after two FC courses. Hyperplastic syndrome and hyperleukocytosis were taken into account. Biochemical blood tests were evaluated. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.02, were used. **Results.** Advanced B-CLL stages (stage IV (C) according to Rai, Binet)

are associated with an increased risk of no response on CT (risk ratio (RR) = 0.53; 95% confidence interval (CI) = 0.31–0.90; p < 0.05). The presence of hyperplastic syndrome is accompanied by a significant risk of no response on CT (RR = 0.23; 95% CI = 0.07–0.80; p < 0.05). Liver injury is more often detected in patients with B-CLL stages III (RR = 1.96; 95% CI = 1.33–2.88; p < 0.05) and IV (RR = 2.13; 95% CI = 1.47–3.08; p < 0.05) versus stage II by Rai. In patients with B-CLL, the risk of hepatotoxic reactions development is associated with low efficacy of CT, namely the achievement of partial response (RR = 3.18; 95% CI = 1.93–5.22; p < 0.05) and no response on CT (RR = 3.71; 95% CI = 2.37–5.81; p < 0.05). **Conclusions.** The risk of liver injury increases in patients with B-CLL stage IV (C) and is associated with low CT efficacy.

**Keywords:** B-cell chronic lymphocytic leukemia; risk factors; hepatotoxic reactions; chemotherapy