

# Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням

**Мета роботи** – оцінити ефективність комбінованого застосування S-адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) для профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на тлі хіміотерапії (ХТ) гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) у хворих із супутнім ожирінням.

**Матеріали та методи.** Обстежено 30 пацієнтів із вперше встановленою ГЛЛ з індексом маси тіла  $> 25 \text{ кг/м}^2$ , із них 11 (36,7%) жінок і 19 (63,3%) чоловіків віком від 16 до 77 років. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб, із них 9 (45%) жінок та 11 (55%) чоловіків віком 22–26 років. Обстеження пацієнтів проводили до ХТ і на 28-й день. Визначали показники біохімічного аналізу крові: аланінову амінотрансферазу, аспарагінову амінотрансферазу, загальний білок, загальний білірубін, лужну фосфатазу,  $\gamma$ -глутамілтрансспептидазу, сечовину. Оцінювали активність аргінази та орнітиндекарбоксилази, вміст цитруліну в сироватці крові. Пацієнтів розподілили на дві групи: I ( $n = 14$ ) – хворі, яким на тлі ХТ призначали УДХК у дозі 15 мг/кг маси тіла на добу з 1-го до 28-го дня, II ( $n = 16$ ) – хворі, яким на тлі ХТ призначали комбінацію S-адеметіоніну в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім всередину в дозі 1000 мг/добу до 28-го дня та УДХК у дозі 15 мг/кг маси тіла на добу з 1-го до 28-го дня.

**Результати та обговорення.** У хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням на тлі маніфестування онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, які характеризуються зростанням активності аланінової амінотрансферази, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтрансспептидази, вмісту загального білірубину ( $p < 0,05$ ), а також підвищенням активності аргінази та орнітиндекарбоксилази і вмісту цитруліну в сироватці крові ( $p < 0,05$ ). Призначення S-адеметіоніну та УДХК на тлі ХТ дало змогу знизити активність лужної фосфатази в 1,8 разу,  $\gamma$ -глутамілтрансспептидази – у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ), орнітиндекарбоксилази – в 1,8 разу, вміст цитруліну – в 2,4 разу ( $p < 0,05$ ), зменшити величину співвідношення аргіназа/цитрулін у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

**Висновки.** Комбіноване застосування S-адеметіоніну та УДХК на тлі ХТ дало змогу зменшити вияви цитолітичного і холестатичного синдромів та запобігти формуванню гепатотоксичних реакцій.

## Ключові слова:

гостра лімфобластна лейкемія, ураження печінки, хіміотерапія, S-адеметіонін, урсодезоксихолева кислота.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр та номер держреєстрації теми 0115U001087.

Проведення хіміотерапії (ХТ) гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) асоціюється з високим ризиком розвитку уражень печінки, що може стати лімітуючим чинником дотримання доз і режимів введення цитостатиків [5].



**I. М. Скрипник,  
Г. С. Маслова**

Українська медична  
стоматологічна академія,  
Полтава

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Скрипник Ігор Миколайович**  
д. мед. н., проф., проректор  
з науково-педагогічної роботи  
та післядипломної освіти, проф.  
кафедри внутрішньої медицини № 1  
E-mail: [inskrypnyk@gmail.com](mailto:inskrypnyk@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції  
24 лютого 2020 р.

Слід ураховувати всі патогенетичні механізми порушення функціонального стану печінки на тлі онкогематологічних захворювань, серед яких важливе значення мають пухлинна інфільтрація, інтоксикація, метаболічні порушення [2, 4, 5]. Слід пам'ятати, що інфільтрація пухлиною печінки до призначення ХТ може перебігати безсимптомно. Синдром цитолізу і холестазу розвивається під впливом препаратів цитостатичного ряду, що зумовлено руйнуванням клітин пухлини [5].

Під час прогнозування ймовірності виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії слід ураховувати чинники ризику, насамперед надмірну масу тіла та ожиріння [5, 13, 16].

Гострі лейкемії належать до виснажливих захворювань, які потребують інтенсивної ХТ. Метаболізм медикаментозних препаратів, зокрема цитостатиків, у пацієнтів з ожирінням може змінюватися [14], тому актуальним завданням є розробка методів профілактики розвитку уражень печінки у хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням [5, 19].

**Мета роботи** — оцінити ефективність комбінованого застосування S-адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти для профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на тлі хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії у хворих із супутнім ожирінням.

### Матеріали та методи

Обстежено 30 пацієнтів із вперше встановленою ГЛЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні у 2010–2019 рр., із них 11 (36,7 %) жінок і 19 (63,3 %) чоловіків віком від 16 до 77 років.

Діагноз ГЛЛ установлювали після проведення комплексного клінічного, лабораторного та інструментального дослідження згідно із вимогами сучасної медицини [11]. Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I–II, за індексом Карновського — 60–80 %. Визначали зріст і масу тіла пацієнтів, індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (м}^2\text{)}$ .

Критерії залучення у дослідження: наявність ГЛЛ,  $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ , що відповідало надмірній масі та ожирінню (у середньому ІМТ обстежених пацієнтів становив  $(27,11 \pm 0,31) \text{ кг/м}^2$ ), порушення печінкових тестів не перевищувало ступінь I відповідно до критеріїв Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.02, відсутність вірусних гепатитів В і С за скринінговими маркерами.

Хворим, відповідно до сучасних стандартів лікування ГЛЛ, проведено перший курс індукції ремісії за протоколом D. Hoelzer:

преднізолон —  $60 \text{ мг/м}^2$  усередину впродовж 1–28 днів, доксорубіцин —  $25 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно у 1-й, на 8-й, 15-й і 22-й день, вінкристин —  $2 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно у 1-й, на 8-й, 15-й і 22-й день, L-аспарагіназа —  $5000 \text{ ОД/м}^2$  внутрішньовенно через день упродовж 15–28 днів (7 введень), інтратекально метотрексат —  $15 \text{ мг}$  у 1-й день [11].

Обстеження пацієнтів проводили двічі: до початку ХТ і на 28-й день лікування. На біохімічному аналізаторі визначали показники біохімічного аналізу крові: аланінову амінотрансферазу (АЛТ), аспарагінову амінотрансферазу (АСТ), загальний білок, загальний білірубін, лужну фосфатазу (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидазу (ГТП) та сечовину.

У сироватці крові визначали активність аргінази [6], орнітиндекарбоксилази (ОДК) [7], вміст цитруліну [10].

Залежно від схеми профілактики гепатотоксичних реакцій пацієнтів розділили на дві групи:

I ( $n = 14$ ) — на тлі ХТ призначали урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) у дозі  $15 \text{ мг/добу}$  з 1-го до 28-го дня;

II ( $n = 16$ ) — на тлі ХТ призначали комбінацію S-адеметіоніну в дозі  $1000 \text{ мг/добу}$  внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім всередину  $1000 \text{ мг/добу}$  до 28-го дня і УДХК у дозі  $15 \text{ мг/кг}$  маси тіла на добу з 1-го до 28-го дня.

Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб, із них 9 (45 %) жінок та 11 (55 %) чоловіків віком 22–26 років.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), яка дає змогу здійснювати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати наведено у вигляді середньої арифметичної величини ( $M$ ) та її похибки ( $m$ ). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. При розподілі, який відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна–Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

До проведення ХТ під час первинного обстеження пацієнтів виявлено ураження печінки, спричинені впливом розгорнутої клінічної картини ГЛЛ. Активність АЛТ у сироватці крові пацієнтів груп I та II відповідно у 3,0 і 3,1 разу

перевищувала аналогічний показник здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Відзначено підвищення вмісту загального білірубину в сироватці крові хворих груп I та II в 1,14 і 1,19 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно із нормою (див. табл. 1), активності ГГТП – у 3,22 і 2,45 разу відповідно, ЛФ – у 3,45 і 2,49 разу ( $p < 0,05$ ), вмісту сечовини – у 1,34 і 1,53 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Таким чином, на тлі розгорнутої клінічної картини ГЛЛ у хворих із супутнім ожирінням виявлено порушення функціонального стану печінки і формування цитолітичного та холестатичного синдромів, тому важливе значення може мати дослідження активності аргінази у сироватці крові.

Аргіназа є одним із значущих ферментів, які каталізують гідроліз L-аргініну до орнітину та сечовини [1, 3]. Клінічними дослідженнями доведено, що підвищення активності аргінази може бути зумовлене онкологічним процесом. Це також може бути маркером токсичного ураження печінки, індукованого медикаментозними засобами [8, 20]. Так, до проведення ХТ на тлі

маніфестування ГЛЛ спостерігали зростання активності аргінази в сироватці крові у хворих груп I та II у 2,2 і 2,0 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими особами (табл. 2). У хворих групи I виявлено прямо пропорційний зв'язок між активністю аргінази і ЛФ ( $r = +0,77$ ;  $p < 0,05$ ), у хворих групи II – між активністю аргінази і вмістом загального білірубину в сироватці крові ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Основним ферментом для перетворення орнітину є ОДК. Унаслідок цієї біохімічної реакції утворюється путресцин, який є субстратом для синтезу поліамінів [1, 3]. У пацієнтів груп I та II виявлено підвищення активності ОДК у сироватці крові в 1,9 і 2,1 разу відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно із нормою (див. табл. 2). У клінічних та експериментальних дослідженнях виявлено зростання активності ОДК як фактора виникнення і прогресування злоякісних пухлин [1]. Альтернативним шляхом перетворення аргініну є реакція, яка відбувається під впливом синтази оксиду азота з утворенням NO і цитруліну [1, 3]. У хворих груп I та II виявлено

**Таблиця 1.** Показники біохімічної панелі на тлі хіміотерапії у хворих на гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n = 22)	Група I (n = 14)		Група II (n = 16)	
		До ХТ	На 28-му добу	До ХТ	На 28-му добу
АЛТ, ОД/л	14,65 ± 1,02	43,50 ± 7,28*	47,29 ± 4,49	45,25 ± 5,65*	30,19 ± 2,43
АСТ, ОД/л	18,75 ± 0,83	33,31 ± 7,64	25,93 ± 2,94	38,31 ± 4,78	22,63 ± 2,23
Загальний білок, г/л	73,10 ± 1,56	69,54 ± 1,38	64,07 ± 1,74#	71,50 ± 1,37	69,25 ± 1,4
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,80 ± 0,63	11,20 ± 1,21*	21,39 ± 1,68#	11,73 ± 0,65*	17,08 ± 2,43*
ГГТП, ОД/л	21,10 ± 0,47	68,1 ± 11,91*	64,00 ± 4,92	51,75 ± 3,75*	36,63 ± 3,09#
ЛФ, ОД/л	61,35 ± 4,3	211,9 ± 26,58*	126,3 ± 18,13#	153,1 ± 21,28*	84,13 ± 5,37#
Сечовина, ммоль/л	4,09 ± 0,29	5,48 ± 0,54*	10,59 ± 0,57#	6,28 ± 0,37*	5,86 ± 0,26 <sup>§</sup>

Примітка. Різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ):

\* щодо показників контрольної групи;

# щодо показників до ХТ;

§ щодо показників групи I.

**Таблиця 2.** Вміст аргінази, орнітиндекарбоксилази та цитруліну в сироватці крові хворих на гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням на тлі хіміотерапії ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n = 22)	Група I (n = 14)		Група II (n = 16)	
		До ХТ	На 28-му добу	До ХТ	На 28-му добу
Аргіназа, ммоль/л	3,09 ± 0,44	6,52 ± 0,38	6,80 ± 0,39*	4,23 ± 0,14	6,26 ± 0,32*
ОДК, нкат/л	1,48 ± 0,27	1,73 ± 0,20#	2,80 ± 0,22*	1,68 ± 0,13#	3,04 ± 0,23*
Цитрулін, мкмоль/л	56,31 ± 2,47	218,1 ± 13,76#	408,4 ± 18,67*	165,3 ± 8,15#	398,7 ± 21,98*
Аргіназа/ цитрулін	0,06 ± 0,01	0,034 ± 0,01#	0,018 ± 0,01*	0,03 ± 0,01#	0,02 ± 0,01*

Примітка. Різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ):

\* щодо показників контрольної групи;

# щодо показників до ХТ;

§ щодо показників групи I.

збільшення в сироватці крові вмісту цитруліну в 7,25 і 7,08 разу відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими особами (див. табл. 2). У пацієнтів групи II встановлено прямо пропорційний зв'язок між активністю ГГТП і вмістом цитруліну в сироватці крові ( $r = +0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Аргіназний і NO-синтазний шлях метаболізму аргініну є конкуруючими [1]. Величина співвідношення аргіназа/цитрулін у пацієнтів груп I та II у 3,3 і 3,0 разу відповідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала норму (див. табл. 2). Отже, дебют ГЛЛ супроводжувався активацією NO-синтазного шляху метаболізму, надмірною продукцією NO з утворенням агресивних вільних радикалів.

Після ХТ на 28-й день виявлено значуще зростання вмісту загального білірубіну у хворих груп I та II у 1,9 і 1,4 разу відповідно порівняно із вихідними даними (див. табл. 1), а також зниження рівня загального білка у сироватці крові пацієнтів групи I в 1,1 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1), що зумовлено використанням у курсі індукції ремісії L-аспарагінази. Отже, застосування комбінованої терапії S-адеметіоніну та УДХК сприяє ефективній профілактиці порушень функціонального стану печінки [17, 18, 20].

Після проведення індукції ремісії ГЛЛ у пацієнтів відзначено пригнічення вираженості холестатичного синдрому, про що свідчило у хворих групи I зниження активності ЛФ у 1,7 разу ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів групи II — активності ГГТП і ЛФ в 1,4 та 1,8 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Активність ГГТП у сироватці крові хворих групи II перевищувала показник групи I в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Вміст сечовини у сироватці крові збільшився в 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) у хворих, яким для профілактики гепатотоксичних реакцій призначали лише УДХК. Після ХТ рівень сечовини у хворих групи II був у 1,8 разу нижче, ніж у пацієнтів групи I ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Під час повторного обстеження пацієнтів обох груп виявлено тенденцію до зниження активності аргінази в сироватці крові ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 2). Активність ОДК у сироватці крові пацієнтів I і II груп була нижче в 1,6 і 1,8 разу відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними. Вміст цитруліну у сироватці крові після лікування знизився в 1,9 і 2,4 разу ( $p < 0,05$ ). У хворих групи II рівень цитруліну в 1,3 разу був нижче, ніж у пацієнтів групи I ( $p < 0,05$ ). Проведення ХТ у хворих груп I та II супроводжувалося зростанням величини співвідношення аргіназа/цитрулін в 1,9 і 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2), що свідчить про зниження активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну. У хворих групи II виявлено прямо пропорційний зв'язок між активністю аргінази та

вмістом сечовини ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ) і обернено пропорційний — між активністю ОДК і рівнем цитруліну в сироватці крові ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, дебют ГЛЛ супроводжується формуванням уражень печінки, які первинно зумовлені впливом онкогематологічного захворювання. Єдиним ефективним методом лікування ГЛЛ і асоційованих з нею уражень органів та систем є інтенсивна програмна ХТ. Основним завданням клініцистів є створення умов для проведення цитостатичного лікування, які передбачають індивідуальний підхід до супровідної терапії. До призначення ХТ слід оцінити біохімічні показники печінкових тестів. За наявності чинників ризику виникнення гепатотоксичних реакцій рекомендовано застосовувати комбінацію S-адеметіоніну та УДХК [15, 17, 18, 21]. У клінічних дослідженнях [15, 18, 20] доведено ефективність призначення цих препаратів для профілактики і комплексного лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки.

Комбінація S-адеметіоніну та УДХК потенціює антихолестатичний ефект і ефективно усуває внутрішньопечінковий холестаза на тлі хронічних дифузних захворювань печінки. Основним обмеженням для призначення препаратів гепатопротекторної дії у хворих онкологічного та онкогематологічного профілю є відсутність контрольованих рандомізованих досліджень фази III [15, 20]. За результатами власних досліджень [18], комбіноване призначення S-адеметіоніну та УДХК є патогенетично обґрунтованим і безпечним.

### Висновки

У хворих на ГЛЛ із супутнім ожирінням на тлі маніфестування онкогематологічного захворювання спостерігається розвиток уражень печінки, який характеризується зростанням активності АЛТ, ЛФ, ГГТП і вмісту загального білірубіну ( $p < 0,05$ ).

На тлі ГЛЛ відзначено зростання активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну в сироватці крові хворих ( $p < 0,05$ ).

Комбіноване застосування S-адеметіоніну та УДХК на тлі ХТ дало змогу зменшити вияви цитолітичного і холестатичного синдромів і запобігти формуванню гепатотоксичних реакцій, що супроводжувалося зниженням активності ЛФ у 1,8 разу, ГГТП — у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ).

Використання комбінації S-адеметіоніну та УДХК на тлі ХТ сприяло зниженню активності ОДК у 1,8 разу, вмісту цитруліну — у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ), зменшенню величини співвідношення аргіназа/цитрулін у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ), що свідчить про пригнічення активності NO-синтазного шляху метаболізму аргініну.

**Перспективи подальших досліджень.** Потребують подальшого вивчення механізми порушення функції печінки у хворих на гемобластозу та розробка алгоритму своєчасної

профілактики гепатотоксичних реакцій на тлі програмної цитостатичної терапії з визначенням тривалості та дози засобів гепатопротекторної дії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — І. М. Скрипник; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Г. С. Маслова.*

## Список літератури

1. Гранік В. Г. Метаболізм L-аргініну (обзор). Хіміко-фармацевтичний журн. // 2003. — № 37 (3). — С. 3—20.
2. Домникова Н. П., Непомнящих Г. И., Тетерина Н. В. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластомами // Бюл. СО РАМН. — 2008. — № 6 (134). — С. 41—46.
3. Максимчук Н. О., Коновчук В. М. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання (огляд літератури) // Буковин. мед. вісн. — 2017. — Т. 21, вип. 1 (81). — С. 205—210.
4. Непомнящих Г. И., Постникова О. А., Домникова Н. П., Бакарев М. А. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях // Сиб. онкол. журн. — 2012. — № 1 (49). — С. 26—30.
5. Скрипник І. М., Маслова Г. С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкомії в динаміці індукції ремісії // Сучасна гастроентерол. — 2018. — № 2 (100). — С. 16—22.
6. Храмов В. А., Листопад Г. Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лабораторное дело. — 1973. — № 10. — С. 591—592.
7. Храмов В. А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. — 1997. — 4. — С. 14—5.
8. Anadón A., Martínez-Larrañaga M. R. Biomarkers of drug toxicity // Biomarkers in Toxicology. — 2014. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128146552000384> doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00038-4.
9. Bonkovsky H. L., Jones D. P., Russo M. W. et al. Drug-induced liver injury. — 6th ed. — W. B. Saunders: Philadelphia, PA, 2011. — Ch. 25. — P. 417—461.
10. Boyde T. R., Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime // Analytical Biochemistry. — 1980. — Vol. 107. — P. 424—431.
11. 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.
12. Chiarelli S., Zini G., Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia // Mediterr J. Hematol Infect Dis. — 2014. — Vol. 6. — e2014073.
13. Dhakal P., Lyden E., Lee A. et al. Effects of obesity on overall survival of adults with acute myeloid leukemia // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. — 2020. — Vol. 20 (3). — P. e131—136. doi: 10.1016/j.clml.2019.11.001.
14. Orgel E., Sea J. L., Mittelman S. D. Mechanisms by which obesity impacts survival from acute lymphoblastic leukemia // J. Natl Cancer Inst Monogr. — 2019. — Vol. 2019 (54). — P. 152—156. doi: 10.1093/jncimonographs/igz020.
15. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. — 2002. — Vol. 36 (3). — P. 525—531.
16. Sheng X., Mittelman S. D. The role of adipose tissue and obesity in causing treatment resistance of acute lymphoblastic leukemia // Front Pediatr. — 2014. — Vol. 2. — P. 53. doi: 10.3389/fped.2014.00053.
17. Skrypyk 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.
18. Skrypyk I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of antracycline-induced liver injury. Highlights from Hepatology. 2015. — P. from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma // Abstr. Falk Symposium 199 (October 14—15, 2015). — Freiburg, 2015. — P. 75.
19. Stine J. G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — Vol. 10 (4). — P. 517—536. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756.
20. Vincenzi B., Armento G., Spalato Ceruso M. et al. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients — implication for treatment // Exp. Opin. Drug Saf. — 2016. — Vol. 15 (9). — P. 1219—1238. doi: 10.1080/14740338.2016.1194824.
21. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury // Crit Rev. Oncol Hematol. — 2018. — Vol. 130. — P. 70—77. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.

## И. Н. Скрипник, А. С. Маслова

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

### Особенности профилактики поражений печени у больных с острой лимфобластной лейкемией в сочетании с ожирением

**Цель работы** — оценить эффективность комбинированного применения S-адметионина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для профилактики развития гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии (ХТ) острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у больных с сопутствующим ожирением.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 пациентов с впервые установленной ОЛЛ с индексом массы тела > 25 кг/м<sup>2</sup>, из них 11 (36,7%) женщин и 19 (63,3%) мужчин в возрасте от 16 до 77 лет. Контрольную группу образовали 20 практически здоровых лиц, из них 9 (45%) женщин и 11 (55%) мужчин в возрасте 22—26 лет. Обследование пациентов проводили до ХТ и на 28-й день. Определяли показатели биохимического анализа крови: аланиновую аминотрансферазу, аспарагиновую аминотрансферазу, общий белок, общий билирубин, щелочную фосфатазу, γ-глутамилтранспептидазу, мочевины. Оценивали активность аргиназы и орнитиндекарбоксилазы, содержание

цитруліна в сировотці крові. Пациєнтів розподілили на дві групи: I (n = 14) – больні, которым на фоні ХТ назначали УДХК в дозі 15 мг/кг маси тіла в сутки с 1-го по 28-й день, II (n = 16) – больні, которым на фоні ХТ назначали комбінацію S-адеметионіна в дозі 1000 мг/сут внутривенно в течение 10 днів, затем внутрь в дозі 1000 мг/сут до 28-го дня и УДХК в дозі 15 мг/кг маси тіла в сутки с 1-го по 28-й день.

**Результаты и обсуждение.** У больніх с ОЛЛ с сопутствующим ожирением на фоні манифестации онкогематологического заболевания наблюдается развитие поражений печени, характеризующихся ростом активности аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, содержания общего билирубина ( $p < 0,05$ ), а также повышением активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы и содержания цитруліна в сировотці крові ( $p < 0,05$ ). Назначение S-адеметионіна и УДХК на фоні ХТ позволило снизить активность щелочной фосфатазы в 1,8 раза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), орнитиндекарбоксилазы – в 1,8 раза, содержание цитруліна – в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), уменьшить величину соотношения аргиназа/цитруліна в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении активности NO-синтазного пути метаболизма аргинина.

**Выводы.** Комбинированное применение S-адеметионіна и УДХК на фоні ХТ позволило уменьшить проявления цитолитического и холестатического синдромов и предупредить формирование гепатотоксических реакций.

**Ключевые слова:** острая лимфобластная лейкемия, поражение печени, химиотерапия, S-адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

### I. M. Skrypyuk, G. S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Features of liver injury prevention in patients with acute lymphoblastic leukemia combined with obesity

**Objective** – to evaluate the effectiveness of S-ademetionine and ursodeoxycholic acid (UDCA) combined use in the prevention of hepatotoxic reactions during chemotherapy (CT) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and concomitant obesity.

**Materials and methods.** Thirty patients with newly diagnosed ALL were examined, including 11 (36.7%) women and 19 (63.3%) men, aged 16–77 years. The study involved ALL patients with a body mass index (BMI) of more than 25 kg/m<sup>2</sup>. The control group consisted of 20 almost healthy people, including 9 (45%) women, 11 (55%) men, aged 22–26 years. Examination was performed before CT and on the 28th day. Indicators of biochemical blood test were determined: alanine aminotransferase (ALT), asparagine aminotransferase (AST), total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase (AP), gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), urea. Assessments included arginase activity, ornithine decarboxylase (ODC) activity and citrulline levels in the blood serum. Patients were divided into 2 groups: I (n = 14) – patients, who received 15 mg/kg/day UDCA during CT from the 1st till the 28th day; II (n = 16) – patients, who were prescribed a combination of S-ademetionine at a dose of 1000 mg/day intravenously during 10 days, then orally 1000 mg/day until the 28th day and UDCA at a dose of 15 mg/kg/day during 1st till 28th day.

**Results and discussion.** In patients with ALL and concomitant obesity, against the background of manifestations of the onco-hematological disease, the liver injury development was observed, characterized by the increased activity of ALT, AP, GGTP, total bilirubin ( $p < 0.05$ ), as well as increased arginase, ODC activities and citrulline content in the blood serum ( $p < 0.05$ ). The combination of S-ademetionine and UDCA, prescribed during CT, allowed to reduce the AP activity in 1.8 times, GGTP – in 1.4 times ( $p < 0.05$ ), ODC – in 1.8 times, citrulline levels – in 2.4 times ( $p < 0.05$ ). There was a 1.5-fold reduction of Arginase/citrulline ratio ( $p < 0.05$ ), which indicates a decreased activity of the NOS pathway of arginine metabolism.

**Conclusions.** The S-ademetionine and UDCA combined use during CT has reduced the manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes and effectively prevented the hepatotoxic reactions development.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, liver injury, chemotherapy, S-ademetionine, ursodeoxycholic acid.