

СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Съемщикова Ю.П.¹, Толмачева О.П.², Козлов Ю.А.¹, Астафьев Г.И.¹, Ованесян С.В.², Биляк Ю.С.²

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, e-mail: jsemshikova@mail.ru;

²ГБУЗ «ИГОДКБ», Иркутск, e-mail: igodkb@igodkb.ru

Современная терапия любого онкогематологического заболевания предполагает развитие гепатотоксичности, в связи с чем разработана сопроводительная терапия для уменьшения ее негативных последствий. Однако сроки назначения гепатопротекторов дискуссионны. В статье представлен анализ основных биохимических изменений печеночных проб у детей с гемобластозами, в зависимости от сроков назначения гепатопротекторов. Установлено, что статистически значимые биохимические отличия в начальном периоде полихимиотерапии гемобластоза касаются только синдрома цитолиза. Степень повышения аминотрансфераз зависит от сроков назначения гепатопротекторов (урсодезоксихолевой кислоты). При назначении урсодезоксихолевой кислоты одновременно с полихимиотерапией, до патологических изменений печеночных проб, наблюдается преимущественно умеренный подъем аланиновой аминотрансферазы и не наблюдается высоких ее значений. Выбор урсодезоксихолевой кислоты связан с ее доказанным мембраностабилизирующим, антифибротическим, противовоспалительным эффектами, хорошей переносимостью, наличием жидких форм и возможностями использования с раннего возраста. При использовании гепатопротекторов в более поздние сроки, по показаниям (синдром цитолиза) сопровождается преимущественным подъемом АЛТ в 5-10 раз и выше. Таким образом, назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты целесообразно одновременно со стартом полихимиотерапии, до развития поражения печени токсического характера.

Ключевые слова: дети, синдром цитолиза, гепатотоксичность, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, гемобластоzy, лейкозы, лимфомы, лекарственные поражения печени.

О ВОПРОСЕ ВОПРОСА СРОКОВ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Semshikova Y.P.¹, Tolmacheva O.P.², Kozlov Y.A.¹, Astafev G.I.¹, Ovanesyan S.V.², Bilyak Y.S.¹

¹Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Irkutsk, e-mail: jsemshikova@mail.ru;

²Irkutsk Children's Regional Clinical Hospital, Irkutsk, e-mail: igodkb@igodkb.ru

Modern therapy of any oncohematological disease involves the development of hepatotoxicity, and therefore an accompanying therapy has been developed to reduce its negative consequences. However, the timing of the appointment of hepatoprotectors in these cases is debatable. The article presents an analysis of the main biochemical changes in liver samples in children with hemoblastosis, depending on the timing of the appointment of hepatoprotectors. It was found that statistically significant biochemical differences in the initial period of hemoblastosis polychemotherapy concern only cytolysis syndrome. The degree of increase in aminotransferases depends on the timing of the appointment of hepatoprotectors (ursodeoxycholic acid). When ursodeoxycholic acid is prescribed simultaneously with polychemotherapy, before pathological changes in liver tests, there is mainly a moderate rise in alanine aminotransferase and its high values are not observed. When using hepatoprotectors at a later date, according to indications (cytolysis syndrome) is accompanied by a predominant rise in AILT 5-10 times or higher. Thus, the appointment of ursodeoxycholic acid preparations is advisable simultaneously with the start of polychemotherapy, before the development of toxic liver damage.

Keywords: children, cytolysis syndrome, hepatotoxicity, hepatoprotector, ursodeoxycholic acid, hemoblastoses, leukemias, lymphomas, medicinal liver lesions.

Современная терапия гемобластозов у детей предполагает использование высокодозной химиотерапии согласно принятым протоколам. Многие препараты этой категории являются потенциально гепатотоксичными, вызывая различные повреждения печени с развитием центрлобулярных некрозов, мелкокапельной жировой дистрофии,

интрагепатоцеллюлярного холестаза и др. [1-3]. Механизм печеночного повреждения цитостатиками известен. Так, для метотрексата характерен антиметаболический эффект, с индуцированием клеточного оксидативного стресса, при длительном приеме описаны развитие фиброза и цирроза печени. Для многих других препаратов, использующихся в протоколах терапии гемобластозов, также установлены их гепатотоксические свойства: меркаптопурин и его производное азатиоприн индуцируют внутриклеточный холестаз, L-аспарагиназа в 42–78% случаев вызывает жировую дистрофию органа. Антрациклиновые антибиотики, циклофосфамид - обладают прооксидантными свойствами и, как следствие, гепатотоксичностью [4; 5].

Считается, что не менее чем у 30-60% этого профиля развивается цитолитический синдром и гипербилирубинемия, а в 100% случаев будут наблюдаться при использовании высокодозной химиотерапии [4].

Кроме того, развивающийся миелодепрессивный синдром требует также адекватной медикаментозной поддержки. Назначаемые с целью его коррекции лекарственные средства (флуконазол, ампициллины, макролиды, сульфаниламиды, фторхинолоны и др.) вызывают митохондриальные повреждения, апоптоз гепатоцитов, нарушения секреции желчи, повреждения холангиоцитов [5].

В известной мере потенциальное поражение печени усугубляется и основным заболеванием (лейкоз, лимфома). В этих условиях развитие гепатотоксического эффекта возрастает и зачастую требует временной медикаментозной паузы или снижения дозы цитостатического препарата, что также нежелательно в условиях терапии по протоколу [1].

В связи с этим обоснованной является «сопроводительная» терапия гепатопротекторными препаратами. Известно, что препараты данной группы обладают мембраностабилизирующими, антиоксидантными, антифибротическими эффектами, необходимыми пациентам этого нозологического профиля. Одним из препаратов с доказанной эффективностью является урсодезоксихолевая кислота. Кроме доказанного антифибротического, гипохолестеринемического и литолитического эффектов, описаны противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты [2; 6; 7]. Установлено, что урсодезоксихолевая кислота уменьшает экспрессию молекул HLA на холангиоцитах и гепатоцитах, предотвращая активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины -1, -2, -4, -6) и продукцию аутоантител [8-10]. Также установлена способность урсодезоксихолевой кислоты (в эксперименте) активировать цитохром р450 [11; 12].

Существенным фактом в условиях современной страховой медицины является необходимость обоснования всех медикаментозных назначений, особенно с превентивной целью, даже у такой категории пациентов.

Цель исследования: установить эффективность терапии гепатопротекторами в различных сроках от своего назначения в составе сопроводительной терапии протоколов лечения гемобластозов у детей.

Материал и методы исследования

Нами было проанализировано 52 истории болезни детей с гемобластомами (лейкозы и лимфомы). Все дети находились на обследовании и лечении в онкологическом отделении Иркутской областной детской клинической больницы в период с 2000 по 2007 год.

Критерием выбора именно этих клинических случаев послужили следующие обязательные факторы: острый лейкоз, лимфомы (ходжкинские и неходжкинские), впервые выявленные у детей; отсутствие отягощенного преморбидного фона у данной группы детей с хроническими заболеваниями печени (в том числе отсутствие на момент обследования и в анамнезе вирусных гепатитов В и С; отсутствие репликативной активности других вирусных инфекций (из определяемых методами ИФА и ПЦР: цитомегаловирусной, Эпштейна-Барр и герпетических инфекций, токсоплазмоз).

Все дети были обследованы согласно принятым стандартам, включая биохимический профиль печеночных проб: билирубин и фракции, АлТ, АсТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, белковые фракции (включая альбумин), щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, коагулограмма на старте обследования и динамически и др.

Оценка основных биохимических изменений нами анализировалась в первые 10-14 дней от момента лечения гемобластома, поскольку в дальнейшем дети имели различные осложнения и течение миелосупрессивного синдрома, и на данном числе наблюдений делать выводы не представляется корректным.

Основным протоколом лечения лейкозов были ALL BFM-90, лимфом – DAL-2002.

Средний возраст составил $4,5 \pm 1,3$ года, всего мальчиков – 32, девочек – 20.

Статистическая обработка показателей проводилась в программе Statistica 10.0, с использованием параметрического критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе анализа полученных данных мы выделили две основные группы: 1-я группа – 25 детей, которым назначались гепатопротекторы только при появлении показаний (нарушение функционального состояния печени биохимически, в печеночных пробах), и 2-я группа – 27 человек, которым гепатопротекторы (препараты урсодезоксихолевой кислоты)

назначались одновременно со стартом полихимиотерапии основного заболевания. Выбор группы детей, получающих именно урсодезоксихолевую кислоту, связан с возрастными ограничениями в использовании гепатопротекторов других групп, наличием ее жидкой формы, допустимостью приема с раннего возраста.

В данной работе приведен анализ биохимических данных в первые 10-14 дней проведения блока индукции (для лейкозов) и 1 курса терапии (для лимфом).

Известно, что одним из ключевых показателей, отражающих состояние печени, являются биохимические пробы, с выделением четырех основных: цитолитический, гепатопривный, холестаза, мезенхимально-воспалительный. При этом отмечается прямая корреляция между уровнем гипертрансаминаземии (преимущественно аланиновой аминотрансферазы - АлТ) и степенью разрушения, что принято отражать в степени повышения от принятой верхней границы нормы (ВГН). Цитолитический синдром рассматривается и как нежелательное побочное действие цитостатических препаратов, и как лекарственно индуцированный гепатит (лекарственное повреждение печени). Анализ уровня лактатдегидрогеназы мы не проводили ввиду ее специфичности для лейкозов.

При анализе полученных результатов оказалось, что в дебюте гемобластоза уровни билирубина у большинства были в пределах референсных значений.

В процессе химиотерапии повышение общего билирубина наблюдалось в единичных случаях (уровни 20-30 мкмоль/л) и тоже не имело статистически достоверной разницы между группами. При анализе клинических проявлений в данные сроки желтушный синдром не был зафиксирован ни в одном случае.

Показатели щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы повышались умеренно только у 15% детей и по группам сравнения на этом числе наблюдений также не показали существенной разницы. В дебюте гемобластозов эти показатели были также не изменены.

Однако в отношении трансаминаз (АлТ и АсТ) мы получили значимые различия. На рис. 1 представлены показатели АлТ (% от верхней границы нормы).

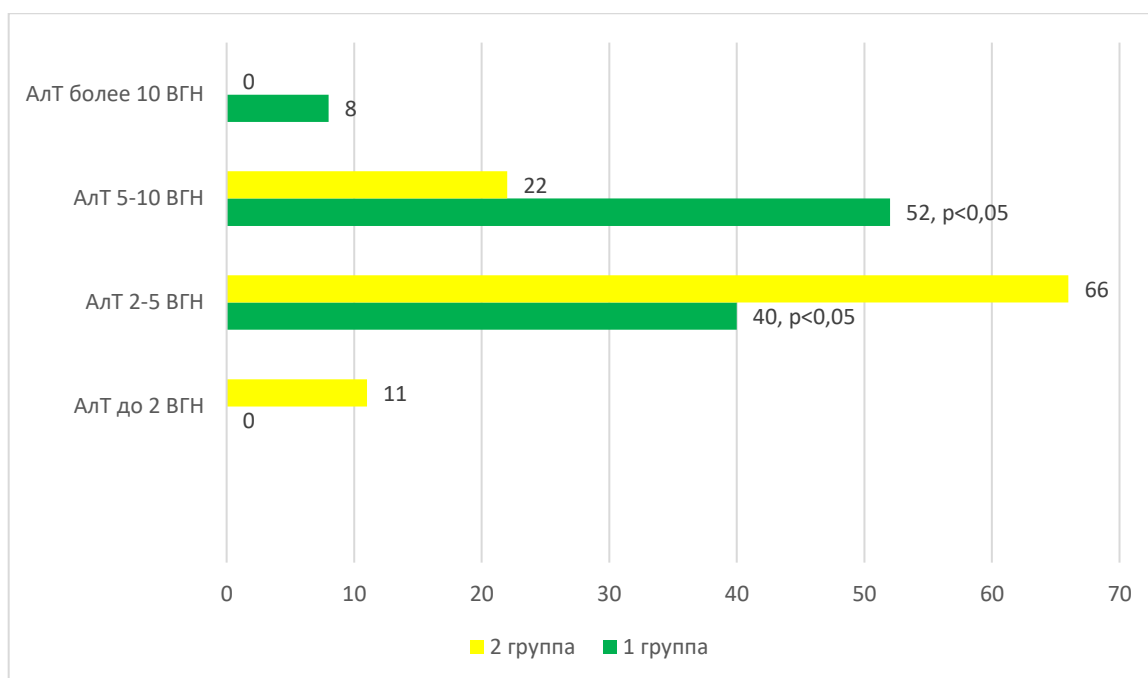


Рис. 1. Показатели АлТ (% от верхней границы нормы)

В дебюте гемобластоза, еще до назначения специфической терапии, у большинства детей показатели трансаминаз были в пределах референсных значений и значимых отличий не показали.

Для пациентов второй группы было характерно повышение АлТ, в основных случаях (66%) в 2-5 раз; повышение в 5-10 раз – всего в 22% случаев.

Показатели АлТ у детей первой группы были преимущественно в пределах от 5 до 10 норм (52%), повышение в 2-5 раз от верхней границы нормы – только в 40%, в то время как для второй группы это было преобладающим достоверно (p<0,05).

Цитолиз высокой степени активности (более 10 раз от верхней границы референсного показателя) был зарегистрирован в небольшом числе наблюдений, но все эти случаи относились к детям первой группы.

Таким образом, пациенты, которым назначалась урсодезоксихолевая кислота в ранние сроки, одновременно со стартом полихимиотерапии, еще до наступления биохимических изменений, имели преимущественно умеренный (в 2-5 раз) подъем аланиновой трансаминазы (t=2,00), нежели высокий.

Схожие изменения отмечались и для показателей аспаратаминотрансферазы (АсТ) (рис. 2).

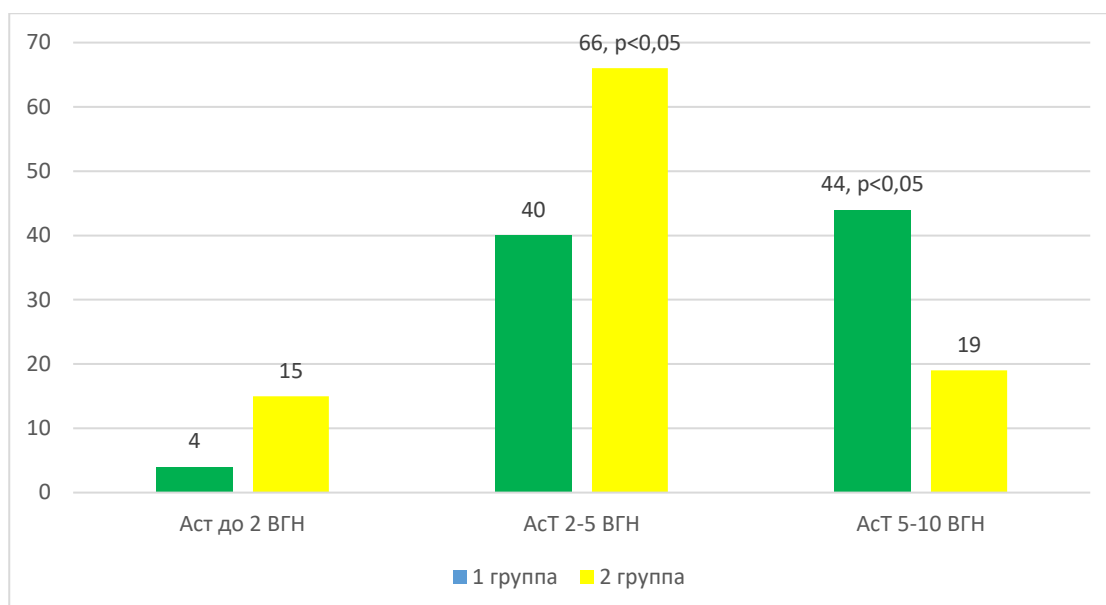


Рис. 2. Показатели АсТ (% от верхней границы нормы)

По нашим данным, у детей, не получавших гепатопротекторы на старте химиотерапии, достоверно чаще регистрировались более высокие значения АсТ, нежели в группе сравнения.

Достоверных различий в группах по показателям коагулограммы и сывороточного альбумина на данном числе наблюдений мы не получили. Так, гипоальбуминемия была зафиксирована в 72% и 58% для 1-й и 2-й группы соответственно, и наблюдалась в основном в группе детей, имеющих повышение трансаминаз в 5-10 раз от верхней границы нормы (рис. 3). Сроки развития коагулопатии и гипоальбуминемии – от 10-14 дня; степень выраженности их изменений на данном числе наблюдений мы не изучали.

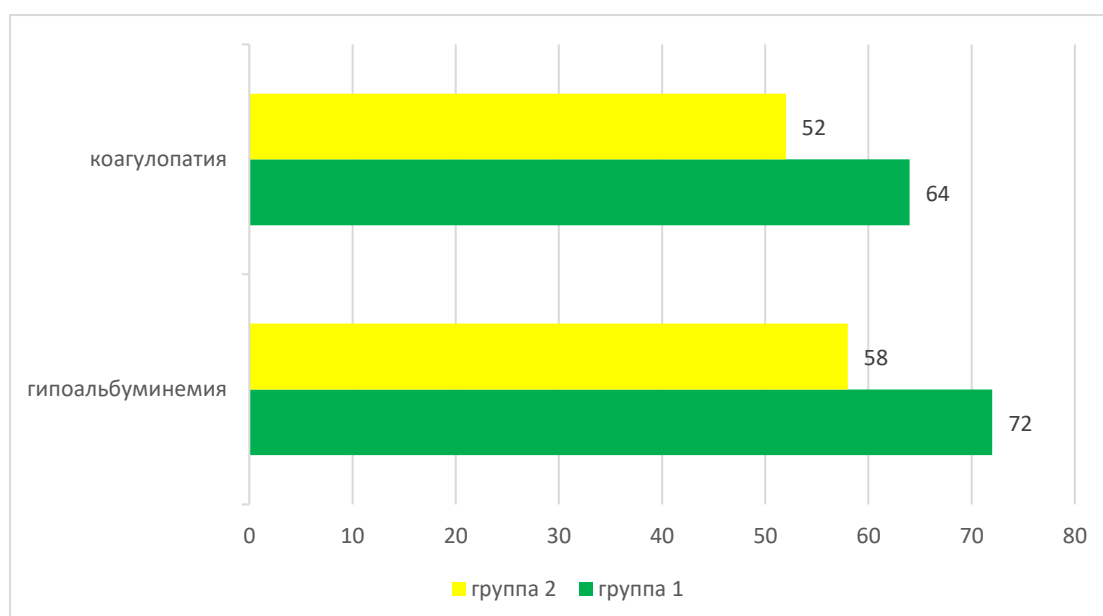


Рис. 3. Характеристика некоторых показателей белкового обмена, %

Не исключаем, что временной интервал от момента назначения до появления клинического эффекта (в данном случае биохимических изменений) имеет определенное значение. По литературным данным, время достижения максимальной концентрации цитостатиков в крови после их введения составляет от 40 мин. до 4 часов (для метотрексата и других цитостатиков). Доступность урсодезоксихолевой кислоты составляет только 60-80% от принятой дозы, но терапевтический эффект зависит от концентрации урсодезоксихолевой кислоты в желчи.

В связи с этим для реализации эффекта любого гепатопротекторного препарата, особенно в условиях агрессивной цитостатической терапии, требуется временной интервал. Таким образом, превентивное назначение гепатопротекторов в условиях ожидаемой гепатотоксичности и миелосупрессии представляется целесообразным.

Заключение

Развитие цитолитического синдрома при полихимиотерапии гемобластозов у детей является частым проявлением; степень биохимической активности отличается в зависимости от сроков назначения сопроводительной терапии.

Использование препаратов группы гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота) в качестве сопроводительной терапии гемобластозов у детей целесообразно с момента старта полихимиотерапии. Данные сроки оптимальны и препятствуют развитию тяжелого цитолитического синдрома.

Список литературы

1. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.
2. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 3. С. 1-10.
3. Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения. // Вопросы современной педиатрии. 2016. № 15. С. 457-470.
4. Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В. и др. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний // Медицинский совет. 2020. № 5. С. 40-47.
5. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. // Врач, спец. вып. 2010. С. 4-8.

6. Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С., Кропова О.Е., Михайлова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1 (I). С. 18-22.
7. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств, для печени. Симферополь: ИТ АРИАЛ, 2013. 384 с.
8. Peiro-Jordan R. Investigation of the antiproliferative mechanisms of the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid (UDCA) in vitro. Berlin, 2011. P. 120.
9. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Терапевтическая ниша в практике интерниста. // Терапевтический архив. 2015. № 4. С. 84-87.
10. Wang W., Zhou H., Liu L. Eur J. Med Chem. 2018. Vol. 158. P. 502-516.
11. Paolini M., Pozzetti L., Montagnani M. Ursodeoxycholic acid (UDCA) prevents DCA effects on male mouse liver via up-regulation of CYP [correction of CXP] and preservation of BSEP activities. Hepatology. 2002. Vol. 36. P. 305-314.
12. Kotb M.A. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity and Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration and Induces Hibernation Mode. Int. J. Mol Sci. 2012. Vol. 13 (7). P. 8882-8914.