

г) аскорбиновая кислота (витамин С) 1,0 г 2 раза в день внутрь; д) цитохром 10 мл 2 раза в день внутримышечно. Антиоксиданты назначают в течение 5 нед начиная за 1 нед до начала химиолучевого лечения.

После первого этапа лечения делается перерыв на 2 нед с последующей клинико-морфологической оценкой проведенного лечения. В случае полной резорбции опухоли или хотя бы не менее 75% — продолжение лучевой терапии без модификаторов и без химиотерапии до СОД 60—70 Гр за 2 этапа. При отсутствии выраженного эффекта (резорбция опухоли менее 75%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Согласно указанной схеме, было пролечено 32 больных плоскоклеточным раком анального канала. У 20 (62,5%) из них наблюдалась полная резорбция опухоли, 5-летняя выживаемость составила 71,4%.

Таким образом, в настоящее время нам представляется самой эффективной и самой перспективной указанная схема терморadioхимиотерапии плоскоклеточного рака анального канала. Она достаточно хорошо переносится больными, не

дает выраженных осложнений, позволяет у значительной части больных провести органосохраняющее лечение, т. е. сохранить анальный сфинктер и естественный пассаж каловых масс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997.
2. Одарюк Т. С., Царьков П. В., Нечушкин М. И. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1998. — № 2. — С. 44—51.
3. Тимофеев Ю. М., Зикийходжаев Д. З. Злокачественные опухоли анального канала. — Душанбе, 1997.

Поступила 24.11.2000 / Submitted 24.11.2000

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616.155.392+616-006.441]-08-053.2:616.36

А. Г. Аббасова., Н. В. Любимова, А. В. Киселев, А. Л. Россина,
С. А. Маякова, И. Е. Гаврилова, А. В. Попа

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ (м ВФМ-90) ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ клинической онкологии, кафедра детских инфекций РГМУ им. Н. И. Пирогова

В настоящее время лечение детей со злокачественными опухолями направлено не только на увеличение выживаемости, но и на повышение качества жизни.

Наиболее распространенным злокачественным заболеванием у детей является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), составляющий 30% онкопатологии, признаком которого является злокачественная пролиферация лимфоидных клеток предшественников.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — системные злокачественные опухоли иммунной системы, субстратом которых являются клетки внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки.

Лейкозы уже на первых этапах развития являются диссеминированными опухолями, так как поражают всю систему кроветворения. Лечение ОЛЛ и НХЛ по программам (м ВФМ-90), ассоциированным с четко определенным уровнем риска и типом трансформированных клеток, выявляемых с помощью

A.G.Abbasova, N.V.Lyubimova, A.V.Kiselev, A.L.Rossina,
S.A.Mayakova, I.E.Gavrilova, A.V.Popa

HEPATOTOXICITY OF PROGRAM THERAPY (MBFM-90) FOR ACUTE LEUKEMIA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN

Chair of Pediatric Infections, N.I.Pirogov Medical University;
Institute of Pediatric Oncology and Hematology; Institute of Clinical Oncology

The treatment of children with cancer is aimed both to increase survival and improve life quality.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy accounting for 30% of all cancer cases. The disease is characterized by malignant proliferation of lymphoid precursor cells. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a systemic malignant tumor of the immune system with cells of extramedullary lymphoid tissue of various histogenesis and differentiation being a substrate [1,4].

Leukemia disseminates already at very first disease stages because the whole hemopoietic system is affected. The treatment for ALL and NHL by programs (mBMF-90) associated with a well-defined risk and type of transformed cells as detected by monoclonal antibodies results in stable remission lasting for 5 years in 78-80% of patients.

The therapy consists of a complex of cytostatics with different mechanisms of action aimed to kill as much of the tumor cell clone as possible. Poor treatment outcomes are due to high

моноклональных антител, в настоящее время позволяет добиться стойкой ремиссии, сохраняемой в среднем в течение 5 лет у 78—80% пролеченных детей.

Принцип терапии заключается в применении комплекса цитостатических препаратов с различным механизмом действия, направленного на наиболее полное уничтожение опухолевого клона клеток.

Неблагоприятный исход заболевания в настоящее время связан не столько со сложностью преодоления опухолевого процесса, сколько с высокой токсичностью и радикализмом полихимиотерапии (ПХТ), приводящими к развитию миелодепрессии, иммуносупрессии, токсическим осложнениям, поскольку лекарственные средства с антинеопластическим действием оказывают токсический эффект и на нормальные ткани. Токсические осложнения ПХТ, как правило, протекают на фоне нарушений функций естественных систем детоксикации — печени и почек, что может быть следствием как специфического, так и присоединившегося вирусного поражения этих органов (вирусные гепатиты и др.) [2, 7].

Использование большинства из применяемых в терапии гемобластозов цитостатиков приводит к глубоким сдвигам, прежде всего функций печени. Цитостатическая терапия усугубляет эндогенную интоксикацию в связи с массивным распадом опухолевых клеток в период цитостатического удара, что ведет к накоплению в организме избыточного количества промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое воздействие на системы жизнеобеспечения. Все это приводит к ишемическому парезу гепатоцитов с резким повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови. Таким образом, физиологическое состояние систем естественной детоксикации, одним из важнейших компонентов которых является гепатоцит, быстро сменяется напряжением адаптации и срывом компенсации [5].

Гепатотоксическое действие оказывает большинство цитостатиков, применяемых в терапии лейкозов и лимфом. Наиболее гепатотоксическим даже в терапевтических дозах являются метотрексат (MTX), L-аспарагиназа (L-asp), 6-меркаптопурин (6-МП). Умеренно гепатотоксичными считаются цитозар, натулан, циклофосфан [3].

Таким образом, опухолевая интоксикация, повышение уровней метаболитов в крови, тканевая гипоксия, специфическое поражение печени и почек, токсические осложнения ПХТ могут приводить к значительному ухудшению состояния больных и снижению переносимости и эффективности лечебных мероприятий.

В связи с этим целью нашей работы явились изучение клинико-биохимических особенностей токсического поражения печени и оценка различных биохимических тестов в мониторинге гепатотоксичности на различных этапах программной терапии ОЛЛ и НХЛ (м BFM-90), включая больных, инфицированных вирусами гепатита.

Нами было обследовано 86 детей с ОЛЛ и НХЛ. При этом приблизительно одинаковое количество было детей с ОЛЛ и В-НХЛ (39,5 и 33,7% соответственно), дети с Т-НХЛ составили 26,7%, причем 15,1% из них больные с Т-НХЛ высокой группы риска. Распределение по полу в группе детей с ОЛЛ было приблизительно одинаковым, в группе детей с НХЛ преобладали мальчики. Наиболее многочисленной была

toxicity and radicalism of polychemotherapy (PCT) rather than to the difficulty of suppressing the neoplastic process. The polychemotherapy causes myelodepression, immunity suppression, toxic complications because antineoplastic drugs produce a toxic effect on normal tissues too. The PCT toxic complications proceed in parallel with impairment of functions of natural detoxication systems, i.e. the liver and kidneys, as a result of specific or accompanying viral affection of these organs (viral hepatitis, and others) [2,7].

Administration of most cytostatics results in dramatic shifts, first of all, in liver functioning. The cytostatic therapy enhances endogenous intoxication due to massive tumor cell decay during cytostatic shock and accumulation in the body of large amounts of turnover intermediate products that also have a toxic effect on vital systems. These processes result in ischemic paresis of hepatocytes with a sharp elevation of serum transaminases. Thus, the physiological state of natural detoxication systems turns into adaptation stress and compensation failure [5].

Most cytostatics used in the treatment for leukemia and lymphoma have hepatotoxic activity. Methotrexate, L-asparaginase, 6-mercaptopurine even in therapeutic doses demonstrate the highest hepatotoxicity. Cytosar, natulan, cyclophosphamide produce a moderate hepatotoxic effect [3].

Thus, tumor intoxication, elevation of blood metabolite concentration, tissue hypoxia, specific liver and kidney affection, PCT toxicity may seriously deteriorate condition of patients and reduce treatment tolerance and efficacy.

The purpose of this study was to analyze clinical and biochemical aspects of hepatic toxicity and to evaluate the role of biochemical tests in hepatotoxicity monitoring at different stages of program therapy for ALL and NHL (mBMF-90) including patients with viral infection of liver.

We examined 86 patients with ALL and NHL. Of them 39.5% had ALL, 33.7% had B-NHL, 26.7% had T-NHL with 15.1% of this number being at high risk. The ALL group consisted of equal numbers of boys and girls, while there were more boys than girls in the NHL group. The age group 2 to 6 years was the largest (57%), the group of children under 2 years of age was the smallest (4%). Distribution of children with hematological malignancy receiving the program treatment was made with respect to BFM risk groups, i.e. standard, medium and high risk. Characteristics considered were gender, age, liver and spleen size. 70% of the ALL children were at standard risk, while most of the NHL patients belonged to the high risk group. Additional study parameters in the ALL group were leukemia morphoimmunological status, peripheral blood lymphocyte count, degree of anemia and hemorrhage before program treatment start. Tumor location, tumor cell morphoimmunology and disease advance were studied additionally in the NHL group.

At admission all the children underwent basic biochemistry tests using a Hitachi-911 analyzer and tests for viral hepatitis B, C and D markers by enzyme immunoassay and polymerase chain reaction. The biochemical tests were measurement of activity of cytolytic enzymes (ALT, AST), lactate dehydrogenase (LDH) and its isoenzymes, cholinesterase, membrane-bound enzymes (alkaline phosphatase, AP; gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) and protein exchange metabolites.

возрастная группа от 2 до 6 лет (57%) и самой малочисленной — до 2 лет (4%). Распределение детей с гемобластозами, получавших программное лечение, проводилось в соответствии с критериями группы BFM, включающими стандартный, средний и высокие группы риска. В обеих группах учитывались пол, возраст детей, размеры печени и селезенки. В группе с ОЛЛ 70% детей относились к стандартной группе риска, а в группе с НХЛ преобладали дети высокой группы риска. Кроме того, в группе детей с ОЛЛ анализировались морфоиммунологическая характеристика лейкоза, количество лейкоцитов в периферической крови, выраженность анемического и геморрагического синдромов до начала программного лечения. В группе детей с НХЛ учитывалась локализация, морфоиммунологическая характеристика опухолевых клеток, а также степень распространения процесса (стадия).

Всем детям при поступлении в клинику проводились анализ основных биохимических показателей на автоматическом анализаторе «Хитахи-91 I», а также обследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, D методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Биохимические показатели включали в себя определение активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ), лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, холинэстеразы, мембраносвязанных ферментов (щелочная фосфатаза-ЩФ, гаммаглутамилтранспептидаза — ГГТ), а также метаболитов белкового обмена.

Оценка гепатотоксичности проводилась в соответствии с данными клинического и биохимического обследования. В качестве биохимических критериев использовались стандартные показатели гиперферментемии и гипербилирубинемии, предложенные американской ассоциацией по клинической химии. Активность трансаминаз от 40 до 100 Ед/л (N-2,5 N) расценивалась как незначительная, от 101 до 400 Ед/л (2,5N-10N) — умеренная, более 400 Ед/л (>10N) — тяжелая гепатотоксичность и билирубина (соответственно) от 20,5 до 51,25 мкмоль/л (N-2,5 N), от 51,26 до 102,5 мкмоль/л (2,5N-5N) и более 102,5 мкмоль/л (>5N). Кроме стандартных критериев, для объективной оценки гепатотоксичности программного лечения использовались также пороговые значения метаболитов и ферментов, разработанные на основе собственных результатов исследования показателей в контрольной группе. При этом выявлена наибольшая возрастная вариабельность для мембраносвязанного фермента ЩФ (235—976 Ед/л), в связи с чем в анализе гепатотоксичности программной терапии у детей активность ЩФ учитывать не рекомендуется.

Анализ результатов исследования биохимических показателей сыворотки крови больных ОЛЛ был выполнен в двух подгруппах детей с отрицательными маркерами гепатотропной инфекции — у 13 и у 21 ребенка с положительными маркерами.

Наиболее высокие, достоверно значимые уровни АЛТ, АСТ (в 10 раз и более) и ГГТ (в 8 раз и более) обнаруживались при проведении I протокола в группе детей с отрицательной гепатотропной инфекцией, что, вероятно, связано с распадом изначально большой опухолевой массы, участием печени в процессах элиминации продуктов распада и непосредственным

Hepatotoxicity was assessed by clinical and biochemical findings. Standard hyperenzymemia and hyperbilirubinemia levels proposed by American Association for Clinical Chemistry were used for comparison. Transaminase activity 40 to 100 U/l (N-2.5N) was assessed as mild, 100 to 400 U/l (2.5N-10N) as moderate, more than 400 U/l (>10N) as severe hepatotoxicity, the respective bilirubin concentrations were 20.5 to 51.25 $\mu\text{mol/l}$ (N-2.5N), 51.26 to 102.5 $\mu\text{mol/l}$ (2.5N-5N), more than 102.5 $\mu\text{mol/l}$ (>5N). Besides the standard criteria we also used cutoff levels of metabolites and enzymes established on the basis of our study in the control group. Membrane-bound AP demonstrated the greatest age-specific variability (235-976 U/l), and therefore is not recommended for hepatotoxicity analysis in children undergoing program therapy. Serum biochemistry was evaluated in two subgroups of ALL children with negative (13) and positive (21) tests for hepatic infection.

The highest, statistically significant elevation in ALT, AST (10-fold or greater) and GGT (8-fold or greater) was detected during protocol I in children with negative hepatitis tests seemingly due to decay of originally large tumor mass, involvement of liver into elimination of decay products and direct toxic effects of the therapy. Hyperbilirubinemia was as a rule mild (up to 2N mainly due to indirect fraction) and encountered in 5 cases only.

ALT elevation against age-specific normal level was found at similar frequencies (78-92%) in the ALL group at all treatment phases. Elevation of AST and GGT was encountered at a maximum frequency (69.2% and 33.3%, respectively) during protocol I, cf. 41.7% and 11.1%, respectively, during protocols M and II.

In the group of ALL patients with positive hepatitis tests a significant elevation of AST against baseline was detected at all therapy phases including supporting therapy. Maximal elevation of ALT (7-fold against cutoff) was seen during protocol I and of AST (5-fold against cutoff) was found during protocol II. Maximal increase in GGT levels was detected during protocol M, II and supporting therapy (3-4-fold against cutoff).

Analysis of hyperenzymemia frequency in patients with viral hepatitis infection as compared to respective age-specific cutoff levels demonstrated similar frequencies of serum transaminase elevation (85.7-95.2% for ALT and 71.4-85.7% for AST) at all phases of program therapy for ALL. GGT activity was elevated in the highest percentage of cases (80%) during protocol I, decreased during protocol M (42.9%) to reach minimum during protocol II (25%).

Hyperbilirubinemia was more frequent in ALL patients with hepatitis infection (10) as compared to those without hepatotropic infection, the highest increase in bilirubin concentration being due to direct fraction which was evidence of cholestatic process (121 $\mu\text{mol/l}$).

Analysis of serum biochemistry in patients with NHL was performed with respect to treatment program and viral hepatitis tests. The T-NHL group consisted of 9 children with negative and 14 children with positive hepatitis tests. The B-NHL group consisted of 7 children with positive and 22 with negative viral hepatitis tests.

There were no significant differences in serum biochemistry tests between infected vs non-infected B-NHL patients. Mode

токсическим влиянием самих химиопрепаратов. Гипербилирубинемия наблюдалась всего в 5 случаях и носила, как правило, незначительный характер (повышаясь до 2 норм, преимущественно за счет непрямой фракции).

При анализе гиперферментемий можно отметить, что повышение АЛТ по отношению к возрастной норме наблюдалось практически с одинаковой частотой (78—92%) на всех этапах лечения детей с ОЛЛ. Частота активности АСТ (69,2%) и ГГТ (33,3%) была максимальной при проведении I протокола, тогда как при проведении протокола М и II протокола их активность была ниже (41,7 и 11, 1% соответственно).

При анализе результатов определения биохимических показателей в сыворотке крови в группе больных ОЛЛ, инфицированных вирусами гепатитов в процессе программного лечения, было выявлено достоверное повышение активности АЛТ на всех этапах терапии, в том числе и на этапе поддерживающей терапии, по отношению к исходным данным. При этом в среднем максимальное повышение АЛТ (более 7 раз по отношению к пороговому значению) в сыворотке крови наблюдалось на I протоколе, тогда как максимальная активность АСТ (более 5 раз по отношению к пороговому значению) установлена на II протоколе. Что касается мембраносвязанного фермента ГГТ, то максимальное увеличение наблюдалось на этапах терапии протокола М, II протокола и поддерживающей терапии (в среднем в 3—4 раза по отношению к пороговому значению).

Анализ частоты гиперферментемий в группе инфицированных вирусами гепатитов, рассчитанной по отношению к соответствующим пороговым значениям возрастной нормы, показал, что показатели сывороточных трансаминаз были увеличены практически с одинаково высокой частотой (85,7—95,2% для АЛТ и 71,4—85,7% для АСТ) на всех этапах программного лечения ОЛЛ. Активность ГГТ была повышена в наибольшем проценте случаев (80%) при проведении I протокола и снижалась на протоколе М (42,9%), достигая минимальной частоты на II протоколе (25%).

Гипербилирубинемия у инфицированных детей с ОЛЛ наблюдалась чаще (10 случаев), чем у детей без гепатотропной инфекции, при этом были случаи значительного повышения концентрации билирубина преимущественно за счет прямой фракции, что свидетельствует о развитии холестатического процесса (121 мкмоль/л).

Анализ результатов исследования биохимических показателей сыворотки крови больных НХЛ был выполнен в соответствии с программами лечения и с данными обнаружения маркеров вирусных гепатитов. В группу Т-НХЛ вошли больные с отрицательными маркерами гепатотропной инфекции — 9 детей и больные, инфицированные вирусными гепатитами, — 14 детей. Во 2-ю группу были включены больные с В-НХЛ, из которых 7 детей были с положительными маркерами вирусных гепатитов и 22 без таковых.

При исследовании биохимических показателей сыворотки крови детей с В-НХЛ не было выявлено существенных различий в группах детей с положительными маркерами вирусных гепатитов и неинфицированных детей. Динамика активности ферментов в сыворотке крови в процессе лечения В-НХЛ в обеих группах детей была следующая. Наиболее высокие активности АЛТ, АСТ и ГГТ обнаруживались при проведении

of changes in serum enzyme activity was as follows. The highest ALT, AST, GGT activities were detected during stage 1 (AA, BB) of program therapy (3-8-fold increase from respective baseline levels), the differences being significant ($p < 0.05$).

Elevation of serum transaminases against age-specific cutoffs was encountered at the same frequency (80-93.3%) at first stages of therapy of non-infected B-NHL children, while in the infected children the ALT and AST concentrations remained elevated (52.3-95.2%) after program chemotherapy completion. In group 1 frequency of elevation in GGT activity was increasing steadily to reach maximum by the third block (83.3%) and to reduce to 30% by the end of chemotherapy. In group 2 GGT activity remained elevated after therapy completion in a large percentage of cases (57.1%). Hyperbilirubinemia was detected in 3 infection-free B-NHL patients mainly due to indirect fraction vs 8 children with viral infection including several cases with a considerable increase in serum bilirubin (250 $\mu\text{mol/l}$).

In the T-NHL children free from hepatitis infection mild or moderate hyperenzymemia was detected at all therapy stages, while in T-NHL cases with viral hepatic infection changes in serum biochemistry were more marked. Peak ALT, AST and GGT activities (more than 5-fold against baseline) were encountered at first stages of program chemotherapy for T-NHL, the differences being statistically significant.

Elevation of serum transaminases against age-specific cutoffs was seen at similar frequencies at all treatment stages (86-100%). The greatest difference between the two patient groups were detected in membrane-bound GGT whose activity was higher than age-specific cutoff in more cases (50-85.7%) among children with T-NHL and viral hepatitis.

In summary, program chemotherapy for ALL and NHL accounts for high hepatotoxicity which necessitates administration of hepatoprotectors. Therapy with a Russian hepatoprotector phosphogliv and a nutraceutical moslecitin during program chemotherapy (mBMF-90) resulted in faster normalization of clinical and biochemical tests as compared to children receiving standard infusion therapy.

In conclusion, continuous program therapy for ALL is more toxic as compared to that for B- and T-NHL consisting of blocks with intervals. Frequency and degree of elevation of membrane-bound enzyme GGT is evidence of more severe hepatotoxicity with cholestasis that predicts the risk of fibrous hepatic lesions in future. We therefore recommend that standard tests to assess hepatotoxicity of program therapy for ALL and NHL in children proposed by American Association of Clinical Chemistry should be supplemented by measurement of GGT activity, the cutoff level for children being 90 U/l.

программной терапии В-НХЛ на I этапе (блоки АА, ВВ) лечения, во время которого гиперферментемия достигала 3—8-кратного увеличения по отношению к соответствующим исходным уровням, и эти различия были достоверны ($p < 0,05$).

При анализе гиперферментемий в сыворотке крови можно отметить, что повышение трансаминаз по отношению к пороговым значениям возрастной нормы

наблюдалось с одинаково высокой частотой (80—93,3%) на первых этапах лечения в группе неинфицированных детей с В-НХЛ, тогда как в группе инфицированных детей АЛТ и АСТ оставались высокими (52,3—95,2%) и после окончания программной химиотерапии. Частота повышения активности ГГТ в 1-й группе детей постепенно нарастала, достигая максимума к III блоку терапии (83,3%), снижаясь к окончанию лечения (30%). Во 2-й группе детей активность ГГТ оставалась высокой и после окончания лечения в большом проценте случаев (57,1%). Гипербилирубинемия в группе детей с В-НХЛ без вирусной инфекции наблюдалась в 3 случаях, повышаясь преимущественно за счет непрямой фракции. В группе детей с вирусной инфекцией гипербилирубинемия была отмечена чаще (8 детей) и в единичных случаях достигала значительных цифр (250 мкмоль/л).

При исследовании биохимических показателей сыворотки крови в группе детей с Т-НХЛ, неинфицированных вирусными гепатитами, была выявлена незначительная и умеренная гиперферментемия в процессе всей программной терапии, в то же время в группе детей с положительными маркерами вирусных гепатитов изменения биохимических показателей были более выраженными. Наиболее высокие активности АЛТ, АСТ и ГГТ обнаруживались при проведении программной терапии Т-НХЛ на первом этапе лечения, во время которого гиперферментемия достигала более чем 5-кратного увеличения по отношению к соответствующим исходным уровням, и эти различия были достоверны.

При анализе гиперферментемий в сыворотке крови можно отметить, что повышение трансаминаз по отношению к пороговым значениям возрастной нормы наблюдалось с одинаково выраженной частотой (86–100%) на всех этапах лечения вплоть до его окончания. Следует отметить, что наиболее характерные различия для двух групп детей касались мембраносвязанного фермента ГГТ, активность которого в группе инфицированных детей с Т-НХЛ была выше порогового значения возрастной нормы и отмечалась в большом проценте случаев (50—85,7%).

Таким образом, существует проблема гепатотоксичности программной химиотерапии, требующей выработки адекватного сопроводительного лечения, которое должно включать наряду со стандартной инфузионной и адекватную гепатопротекторную терапию. Применение отечественных гепатопротекторов фосфоглив и пищевой добавки мослецитин при

профилактике и лечении токсического поражения печени в процессе программной химиотерапии (м ВФМ-90) способствовало быстрой нормализации клинко-биохимических показателей по сравнению с группой детей, получающих стандартную инфузионную терапию.

В заключение можно сказать, что непрерывное программное лечение ОЛЛ является более токсичным по сравнению с лечением В- и Т-клеточной НХЛ, подразумевающим терапию блоками с перерывами.

Частота и выраженность повышения мембраносвязанного фермента ГГТ свидетельствует о более выраженном токсическом поражении печени с развитием холестатического процесса, что представляет в будущем опасность формирования фиброзного изменения ткани печени. В связи с этим оценки гепатотоксичности программного лечения у детей с ОЛЛ и НХЛ, кроме стандартных критериев, предложенных американской ассоциацией по клинической химии, нами предлагается использовать также и активность ГГТ. Пороговое значение последнего у детей определено как 90 Ед/л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Сигел С. Э. Настольная книга детского онколога. — М., 1994.
2. Городецкий В. М. // Гематол. и трансфузиол. — 1998. — №1. — С. 11—15.
3. Жуковская Ю. И., Башарова Е. В., Берлинсон М. Я. и др. // Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей. — Челябинск, 1996. — С. 21—23.
4. Махонина Л. А., Маякова С. А., Петерсон И. С. // Педиатрия. — 1991. — №11. — С. 54—58.
5. Galbraith R. M., Eddelston A. L., Williams R. // Lancet. — 1995. — Vol. 2. — P. 528—530.
6. Pizzo P. A., Poplack D. G. Pediatric oncology. — Washington, 1993.
7. Riehm H., Gadne H., Henze G. et al. // Hematol. Bluttransfus. — 1990. — Vol. 33. — P. 439—450.

Поступила 19.03.2001 / Submitted 19.03.2001