

УДК 616.155.3-002.2-053.2/7:616.9-08

ВЛИЯНИЕ ТТВ-ИНФЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**А.Б. Алексеев¹, Н.Е. Сенягина², Л.Ю. Послова¹, А.В. Шамардина¹, В.В. Краснов²,**¹ГУ «Нижегородская областная детская клиническая больница»,²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»**Сенягина Наталья Евгеньевна** – e-mail: alina@clma.nnov.ru

Для изучения влияния ТТВ-инфекции на развитие печеночной токсичности химиотерапии изучена частота выявления ДНК ТТВ в крови у детей с острыми лимфобластными лейкозами на различных этапах лечения. Установлена высокая (72,5%) частота выявления ДНК ТТВ у детей с острым лимфобластным лейкозом на момент постановки диагноза и до начала терапии, 100% инфицирование пациентов на ранних этапах лечения. Показано отсутствие взаимосвязи ТТВ-инфекции с развитием печеночной токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей.

Ключевые слова: ТТВ-инфекция, лимфобластный лейкоз, печеночная токсичность, дети.

The resume: for studying of TTV-infection influence on development of hepatic toxicity of chemotherapy frequency of revealing of DNA TTV in blood at children with sharp lymphoblast leukosis at various stages of treatment is studied. High (72,5%) frequency of DNA TTV revealing at children with sharp lymphoblast leukosis at the moment of statement of the diagnosis and prior to the beginning of therapy is established, 100 % an infection of patients at early stages of treatment. Absence of interrelation of a TTV-infection with development of hepatic toxicity of sharp lymphoblast leukosis therapy at children is shown.

Key words: a TTV-infection, lymphoblast leukosis, hepatic toxicity, children.

Введение

Современная терапия онкогематологических заболеваний (ОГЗ) достигла больших успехов. В настоящее время пятилетняя выживаемость при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) по современным программам у детей достигает 75–80% [1]. В то же время химиотерапия часто сопровождается побочными эффектами и осложнениями, ухудшаю-

щими качество жизни и нередко угрожающими ей. Высокозначимой для лечения ОГЗ является проблема печеночной токсичности (ПТ). У детей с ОЛЛ поражение печени на различных этапах лечения развивается часто и ограничивает возможности продолжения химиотерапевтического лечения, ухудшая прогноз заболевания [2]. У данной категории детей в поражении печени наряду с непосредственным

гепатотоксичным действием химиопрепаратов играют роль лейкоэмическая инфильтрация и повреждение органа на фоне лизиса опухолевой массы на начальном этапе химиотерапии. Несмотря на существенное снижение заболеваемости гепатитами В, С, D, у данной категории детей проблема парентеральных вирусных гепатитов (ПВГ) также остается актуальной [2, 3, 4, 5]. В современном списке потенциальных возбудителей ПВГ вирусы TTV, G, SEN. Для всех этих вирусов трансфузионный путь передачи является ведущим. Практически все больные с ОГЗ в процессе лечения становятся реципиентами компонентов крови, в то же время тестирование доноров на указанные инфекции не проводится [6]. В гематологических и онкогематологических отделениях дети, инфицированные вирусом TTV, встречаются в два раза чаще, чем в инфекционных гепатологических отделениях [7]. Таким образом, возникает закономерный вопрос: не имеем ли мы дело в случаях развития ПТ также с инфекционным, вирусным агентом, не произошла ли смена «классических» возбудителей вирусных гепатитов на новые, менее известные?

Литературные данные относительно патогенности вируса TTV и его способности вызывать гепатит разноречивы [8]. Большинство исследователей считает, что поражения печени он не вызывает [9, 10, 11], хотя есть и противоположные мнения [12, 13, 14]. Существует также точка зрения, что потенциальные патогенные свойства этих вирусов, в частности, гепатотропное, не проявляясь у иммунокомпетентных лиц, могут реализоваться в условиях иммуносупрессии [15]. Представляют большой интерес экспериментальные данные о способности вируса TTV к репликации в клетках кроветворной и иммунной системы [16, 17], так, например, ДНК TTV в 58,3% случаев обнаруживается в костном мозге у больных с ОГЗ [18]. Таким образом, вопрос о роли TTV в этиологической структуре поражения печени у детей с ОЛЛ в настоящее время представляет особый интерес.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности TTV-инфекции у детей с ОЛЛ на этапах лечения и ее влияния на развитие печеночной токсичности терапии по протоколам ALL-MB-2002 и 2008.

Материалы и методы

Обследован 51 ребенок в возрасте от 1 года до 16 лет, находившиеся на лечении в гематологическом отделении Нижегородской детской областной больницы в период с 2005 по 2009 годы с впервые установленным ОЛЛ и получавшие лечение по протоколам ALL-MB-2002 и 2008. Всем детям проводилось определение общего билирубина, активности АлАТ, АсАТ, HBSAg, анти-HCV методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА с использованием тест-систем ДС-ИФА-HBSAg, ИФА-АНТИ-HCV (производство НПО «Диагностические системы», г. Н. Новгород), ДНК TTV в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), сопряженной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), с использованием тест-системы «АмплиСенс-200» (производство ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва).

Первичное обследование пациентов проводилось при поступлении в стационар до начала программной терапии основного заболевания и первого переливания компонентов крови, в динамике на этапах лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2002 и 2008: на 15-й и 36-й день лечения (фаза индукции ремиссии), 2–4 мес. (этап консолидации I), 5–6

мес. (этап консолидации II), 7–8 мес. (этап консолидации III), 8–24 мес. лечения (этап поддерживающей терапии). На основании результатов обследования пациентов с ОЛЛ на наличие TTV ДНК в крови было выделено 2 группы: 1-я группа – инфицированные TTV (ДНК TTV(+)), 2-я группа – неинфицированные TTV (ДНК TTV(-)).

Статистическая обработка цифрового материала полученных результатов проводилась с помощью программы обработки прикладных программ – «STATISTIKA 6.0». Для сравнения показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными на достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди наблюдаемых пациентов с ОЛЛ количество мальчиков и девочек было одинаково, соответственно, 53% (27 из 51) и 47% (24 из 51), при этом преобладали пациенты в возрасте до 2 и 2–4 года, соответственно, 33% (17 из 51) и 27,5% (14 детей). Дети 5–9 лет составили 15,7% (8 детей), 10–13 лет – 9,8% (5 детей), старше 14 лет – 13,7% (7 детей) случаев.

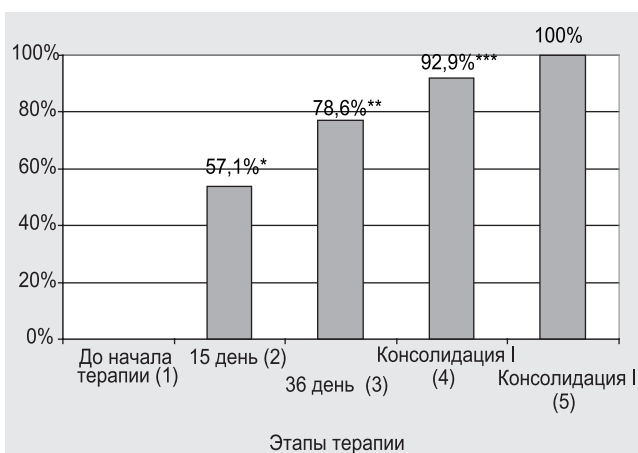


РИС.

Частота выявления ДНК TTV у детей 2 группы на этапах лечения ОЛЛ (в %).

* – достоверность различий между группами, $p(1)-(2)$, =0,0025;

** – достоверность различий между группами, $p(1)-(3)$ =0,0003;

*** – достоверность различий между группами, $p(1)-(4)$ =0,0001.

В ходе исследования определено, что на момент поступления в стационар TTV ДНК в крови выявлена у 72,5% (37 из 51) обследованных детей с ОЛЛ, а TTV-виремия стойко сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Установлено, что на фоне лечения в 100% случаев отмечалось инфицирование вирусом TTV изначально ДНК TTV-серонегативных пациентов, при этом у данной категории детей частота выявления TTV-инфекции в динамике достоверно нарастала. Так, на 15-й день лечения ДНК TTV в крови выявлена у 57,1% (8 из 14) человек ($p=0,0025$), на 36-й день лечения – у 78,6% (11 из 14) детей ($p=0,0003$), на этапе консолидации I – в 92,9% (13 из 14) случаев ($p=0,0001$). На этапах консолидации II, III и поддерживающей терапии ДНК TTV в крови была выявлена у всех (100%) детей (рис.). Обращает внимание, что у 3/4 детей с ОЛЛ заражение TTV произошло в первые 2 мес. лечения (период индукции ремиссии), когда данная группа пациентов получает максимальную парентеральную, в том числе гемотрансфузионную терапию.

На фоне проводимой химиотерапии ПТ оценивалась по шкале, рекомендуемой ВОЗ при лечении ОГЗ (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1. Печеночная токсичность терапии онкогематологических заболеваний

Лабораторный показатель	Степень токсичности				
	0	1	2	3	4
АлАТ, АсАТ	N	1,1-1,9 x N	2-4,9 x N	5-9,9 x N	> 10 N
Билирубин	N	1,1-1,4 x N	1,5-1,9 x N	2-4,9 x N	> 5 N

Примечание: N – нормальные значения показателя.

В ходе исследования установлено, что до начала химиотерапии признаков ПТ не выявлено ни у одного пациента в обеих группах: показатели общего билирубина, активности АлАТ, АсАТ отмечались в пределах нормальных значений.

Учитывая, что к этапу консолидации II 100% пациентов с ОЛЛ были инфицированы ТТВ, сравнительный анализ частоты развития ПТ в группах проводился только на 15-, 36-й дни лечения и на этапе консолидации I. Установлено, что на различных этапах лечения ПТ 1–4-й степени выявлялась как у пациентов инфицированных ТТВ, так и ДНК ТТВ-серонегативных, однако статистически достоверной разницы частоты развития ПТ среди детей двух групп не выявлено ($p > 0,05$) (таблицы 3, 4, 5).

ТАБЛИЦА 3.

Частота развития печеночной токсичности у детей с ОЛЛ инфицированных и не инфицированных ТТВ на 15-й день лечения (%)

Степень печеночной токсичности	Группы детей			
	ДНК ТТВ в крови (+) n=45		ДНК ТТВ в крови (-) n=6	
	абс.	отн., (%)	абс.	отн., (%)
0-я степень	8	17,7	0	0
1-я степень	6	13,3	2	33,3
2-я степень	7	15,5	1	16,6
3-я степень	8	17,7	0	0
4-я степень	16	35,5	3	50

ТАБЛИЦА 4.

Частота развития печеночной токсичности у детей с ОЛЛ инфицированных и не инфицированных ТТВ на 36-й день лечения (%)

Степень печеночной токсичности	Группы детей			
	ДНК ТТВ в крови (+) n=48		ДНК ТТВ в крови (-) n=3	
	абс.	отн., (%)	абс.	отн., (%)
0-я степень	9	18,7	1	33,3
1-я степень	12	25	0	0
2-я степень	11	23	0	0
3-я степень	9	18,7	0	0
4-я степень	7	14,6	2	66,6

ТАБЛИЦА 5.

Частота развития печеночной токсичности у детей с ОЛЛ инфицированных и не инфицированных ТТВ на этапе консолидации I (%)

Степень печеночной токсичности	Группы детей			
	ДНК ТТВ в крови (+) n=50		ДНК ТТВ в крови (-) n=1	
	абс.	отн., (%)	абс.	отн., (%)
0-я степень	8	16	0	-
1-я степень	16	32	0	0
2-я степень	11	22	1	100
3-я степень	8	16	0	-
4-я степень	7	14	0	-

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено:

1. среди детей, страдающих ОЛЛ, большинство (72,5%) инфицированы вирусом ТТВ уже до начала терапии;
2. в процессе проводимой терапии вирусом ТТВ инфицируется 100% детей с ОЛЛ, при этом в 3/4 случаев на ранних этапах лечения;
3. инфицирование вирусом ТТВ у детей существенно не влияет на развитие печеночной токсичности терапии ОЛЛ по протоколам ALL-MB-2002 и 2008.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев, Ю.В., Карачунский, А.И., Румянцев, А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия. 2009. № 4. С. 20-27.
2. Городецкий В.М. и др. Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология. 1998. № 1. С. 11-15.
3. Гусак Е.Н. и др. Вирусные и токсические поражения печени у детей, больных острым лимфобластным лейкозом, при использовании интенсивных программ химиотерапии. Бактериально-вирусные инфекции. Саратов. 1993. Т. 43. С. 19-22.
4. Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями. Медицина для всех. 1996. № 1. С. 24-27.
5. Гармаева Т.Ц. и др. Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. Гематол. и трансфузиол. 2009. № 5. С. 3-9.
6. Голосова Т.В., Сомова А.В., Ковалева Е.П. Организация и стратегия профилактики вирусных инфекций в учреждениях службы крови. Проблемы гематологии и переливания крови. 1996. № 1. С. 5-10.
7. Дрондина А.К. и др. Распространенность и клиническая характеристика гепатитов, ассоциированных с ТТВ-инфекцией, у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 5. С. 18-21.
8. Михайлов М.И. Вирусы гепатита. Клиническая гепатология. 2009. № 1. С. 15-25.
9. Gimenez-Barcons M. et al. Infection with the novel human DNA virus (TTV) has no pathogenetic significance in patients with liver diseases. J. Hepatology. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1028-1034.
10. Love A. et al. TT virus infections among blood donors in Iceland: prevalence, genotypes, and lack of relationship to serum ALT levels. Transfusion. 2000. Mar. № 40 (3). P. 306-309.
11. Das K. et al. Role of transfusion-transmitted virus in acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure of unknown etiology. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Apr. 19 (4). P. 406-412.
12. Piaggio F. et al. Virus-cause of viral liver disease following liver transplantation: a case report. Transplant Proc. 2009. May. № 41 (4). P. 1378-1379.
13. Kanda Y. et al. TT virus in hematological disorders and bone marrow transplant recipients. Leuk Lymphoma. 2001. Feb. № 40 (5-6). P. 483-9.
14. Cleavinger P.J. et al. Prevalence of TT virus infection in blood donors with elevated ALT in the absence of known hepatitis markers. Am. J. Gastroenterol. 2000. Mar. № 95 (3). P. 772-776.
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. С. 61-62.
16. Zhong S. et al. Frequent detection of the replicative form of TT virus DNA in peripheral blood mononuclear cells and bone marrow cells in cancer patients. J. Med. Virol. 2002. Mar. № 66 (3). P. 428-34.
17. Irshad M. et al. Transfusion transmitted virus: A review on its molecular characteristics and role in medicine World. J. Gastroenterol. 2006. Aug. 28. № 12 (32). P. 5122-5134.
18. Tanaka Y. et al. Lack of integrated TT virus (TTV) genomes in cellular DNA in infected human hematopoietic cells. J. Leuk. Lymphoma. 2000. Vol. 38. № 3-4. P. 411-417.