

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**Наталья Петровна ДОМНИКОВА, Галина Ивановна НЕПОМНЯЩИХ, Наталья Владимировна ТЕТЕРИНА***ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2*

На основании патоморфологического исследования печени 60 пациентов с гемобластозами выделены 2 группы — с опухолевым поражением печени (44 человека) и без него (16 пациентов). Установлено, что при опухолевой инфильтрации печени достоверно чаще определяются гепатомегалия, спленомегалия, геморрагический синдром, синдром опухолевой интоксикации, тромбоцитопенический синдром, холестатический, внутриклеточный холестаз. Особенностью холестатического синдрома является преимущественное повышение уровня щелочной фосфатазы. Частота цитолитического синдрома выше при сопутствующей патологии печени, билиарной системы, поджелудочной железы. Наиболее высокие показатели маркеров цитолиза регистрируются при сочетании гемобластозов с инфицированием вирусами гепатита С и В.

Ключевые слова: гемобластозы, опухолевая инфильтрация печени, вирусные гепатиты, патоморфология.

Патология печени при гемобластозах характеризуется как широким спектром причин, ее вызывающих, так и различными по характеру и степени выраженности клинкоморфологическими проявлениями. Среди основных причин поражения печени следует назвать токсическое воздействие химиотерапии и других лекарственных препаратов, опухолевую инфильтрацию, нарушения метаболизма и явления интоксикации, патогенетически обусловленные течением гемобластоза и его инфекционных осложнений [1, 2, 3, 4]. С высокой частотой наблюдается инфицирование вирусами гепатита [5]. Также поражение печени может быть связано с острой или хронической реакцией отторжения трансплантата после пересадки стволовых клеток или с аутоиммунными нарушениями [6]. Крайне важна для определения тактики лечения и прогноза заболевания окончательная идентификация этиологии и механизма поражения печени, в том числе наличия опухолевой инфильтрации органа, что возможно после гистологического исследования печени, осуществив которое у пациентов с гемобластозами, несмотря на применение современных альтернативных техник, часто невозможно [7]. Клиническая картина опухолевого поражения печени при гемобластозах варьирует от отсутствия каких-либо симптомов до развития фульминантной печеночной недостаточности [8]. В связи с этим актуальным является поиск клинко-

лабораторных критериев, ассоциированных с различными патогенетическими механизмами поражения печени, в частности, с опухолевой инфильтрацией органа.

Цель исследования — определить клинические, лабораторные и морфологические признаки, характеризующие опухолевое поражение печени при гемобластозах.

Материал и методы исследования

В исследование включены 60 пациентов с гемобластозами в возрасте 18–77 лет (39 мужчин, 21 женщина), находившихся на лечении в ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Клинкоморфологические исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). По нозологическим формам гемобластозов пациенты распределились следующим образом: острые лимфобластные лейкозы — 11, острые нелимфобластные лейкозы — 16, злокачественные лимфомы — 26, парпротеинемические гемобластозы — 7. Пациентам проводилась общепринятая цитостатическая терапия.

При исследовании пациентов оценивали наличие таких симптомов опухолевой интоксикации, как лихорадка 38°C и выше, ознобы, ночные поты, похудание на 10 кг и более. Определяли наличие или отсутствие гепатомегалии, спленомегалии, анемического, тромбоцитопенического и геморрагического синдро-

Домникова Н.П. — д.м.н., профессор, руководитель Областного Центра высокодозной химиотерапии гемобластозов, Новосибирской областной клинической больницы, заведующая лабораторией молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии НИИРППМ, e-mail: pathol@soramn.ru

Непомнящих Г.И. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе

Тетерина Н.В. — канд.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии

мов. Также изучали функциональное состояние печени (цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдромы и синдром гепатоцеллюлярной недостаточности). Исследовали в сыворотке крови активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и содержание общего билирубина.

Во всех случаях осуществлялось патоморфологическое исследование печени. Материал для патоморфологического исследования печени получали на аутопсии (57 случаев), а также путем чрескожной пункционной или интраоперационной краевой биопсии печени. Для чрескожной пункционной биопсии использовали одноразовые пункционные иглы «Braun» (Германия), длина столбика ткани составляла 1,5–2,0 см при диаметре 0,3 см. При краевой интраоперационной биопсии отсекали фрагмент ткани печени размером не менее 1,0 x 0,5 x 0,4 см. При аутопсийном исследовании отсекали от двух до пяти фрагментов ткани печени размером 1,0 x 1,0 x 1,0 см. Образцы ткани фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин по общепринятой схеме. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону, реактивом Шиффа. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистической программы SPSS 10.0. При оценке прогностической значимости переменных для определения отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (CI) использовали модель логистической регрессии. Переменные со значением $p < 0,1$ использовали для многофакторного анализа, применяя метод бинарной логистической регрессии. Различия считались достоверными при значении вероятности ошибки (p) $< 0,05$, а также значении отношения шансов (OR) $> 1,0$. Сравнение средних величин проводили с применением критерия Стьюдента. Для непараметрических критериев использовали критерий хи-квадрат.

Результаты исследования

По результатам патоморфологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: с опухолевым поражением печени — 44 человека (34 мужчины, 10 женщин; средний возраст $51,1 \pm 2,3$ года), без опухолевого пора-

жения печени — 16 человек (5 мужчин, 11 женщин; средний возраст $45,8 \pm 4,7$ лет).

Клиническое исследование пациентов продемонстрировало, что у пациентов с опухолевым поражением печени преобладают признаки прогрессии гемобластоза: частота клинико-лабораторных синдромов, обусловленных наличием опухолевой массы, опухолевой интоксикации, а также депрессии кроветворения значительно выше, чем у пациентов без опухолевого поражения печени. Так, частота температуры тела не менее 38°C при наличии опухолевого поражения печени была в 2,6 раза выше ($p = 0,04$). Ночные поты, увеличение лимфатических узлов отмечали около четверти пациентов с опухолевым поражением печени, похудание на 10 кг и более, головокружение зарегистрированы примерно у 1/5 пациентов этой группы.

Анемический синдром средней и тяжелой степени тяжести (уровень гемоглобина ниже 100 и 80 г/л соответственно) наблюдался в группе с опухолевым поражением печени в 4/5 случаев. В группе без опухолевого поражения указанный синдром отмечался менее чем в половине случаев. Такой клинический признак анемического синдрома, как головокружение, был зафиксирован только у пациентов с опухолевой инфильтрацией печени (около 1/5 случаев).

Спленомегалия регистрировалась в 4 раза чаще у пациентов с опухолевым поражением печени, в этих случаях у части пациентов отмечались боли в левом подреберье, обусловленные растяжением капсулы увеличенной селезенки. Данный симптом не встречался в группе пациентов без опухолевого поражения печени.

Гепатомегалию обнаруживали в 2,5 раза чаще при наличии опухолевого поражения печени. Также значительно чаще при опухолевом поражении печени регистрировали тромбоцитопению и геморрагический синдром (табл. 1).

Характеристика функционального состояния печени у пациентов с гемобластозами. Исследование функционального состояния печени пациентов с хроническими лимфо-пролиферативными заболеваниями и острыми лейкозами показало, что отклонения от нормы более характерны для пациентов с опухолевым поражением печени (табл. 2). Практически у половины из них зафиксированы цитолитический и холестатический синдромы.

Средние значения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в обеих группах практически

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с опухолевым поражением печени

Клинико-лабораторные синдромы	Количество пациентов		Итого	OR 95%-й CI	p
	с опухолевым поражением печени, n = 44	без опухолевого поражения печени, n = 16			
Синдром опухолевой интоксикации	26 (59)	3 (19)	29 (48)	5,0 1,2–21,3	—
Гепатомегалия	36 (82)	5 (31)	41 (68)	4,7 1,0–22,0	0,04
Спленомегалия	33 (75)	3 (19)	36 (60)	11,1 2,1–59,2	0,005
Геморрагический	25 (57)	3 (19)	28 (47)	7,5, 1,3–42,3	0,02
Тромбоцитопенический	32 (73)	6 (38)	38 (63)	3,4 1,0–12,4	—

Примечание: Здесь и в табл. 3: «—» — различия не достоверны.

Таблица 2

Биохимические показатели цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с гемобластозами

Показатели, М ± m	Группы пациентов					
	с опухолевым поражением печени, n = 44	без опухолевого поражения печени, n = 16	p	с сопутствующей патологией, n = 22	без сопутствующей патологии, n = 38	p
Активность АЛТ, ЕД/л	46,2 ± 7,8	49,3 ± 13,4	0,34	68,5 ± 14,5	34,6 ± 5,7	0,01
Активность АСТ, ЕД/л	57,3 ± 9,3	53,9 ± 22,1	0,78	81,9 ± 16,9	41,6 ± 9,5	0,03
Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л	291,4 ± 34,8	166,3 ± 25,7	0,04	294,8 ± 55,7	236,7 ± 28,7	0,89
Активность γ-глутамилтранспептидазы, ЕД/л	52,5 ± 7,3	38,8 ± 11,3	0,09	67,3 ± 15,2	38,1 ± 3,4	0,06
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	16,7 ± 3,3	11,3 ± 0,9	0,12	12,1 ± 1,3	16,2 ± 3,6	0,45

не различались и были увеличены менее чем в 2 раза (табл. 2). Методом однофакторного анализа показано, что холестатический синдром сопряжен с опухолевым поражением печени (OR = 3,0; 95%-й CI 1,0–22,7). Средние значения лабораторных маркеров холестатического синдрома: активности щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы, содержание общего билирубина у пациентов с опухолевым поражением печени были выше, хотя достоверная разница отмечена лишь для щелочной фосфатазы (табл. 2). Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности наблюдался с одинаковой частотой у пациентов с опухолевым поражением и без него (табл. 3).

При сопоставлении клинических данных

с результатами патоморфологического исследования обнаружено, что наличие массивных некрозов гепатоцитов сочеталось с синдромом гепатоцеллюлярной недостаточности в 33% случаев (OR = 5,6; 95%-й CI 1,0–33,7, p = 0,05), гипербилирубинемией — в 66% (OR = 8,0; 95%-й CI 1,3–48,9, p = 0,02), выраженным цитолитическим синдромом (повышение уровня трансаминаз более чем в 5 раз) — в 33%. Инфекционное поражение печени бактериальной (туберкулез), вирусной (генерализованная форма ветряной оспы), грибковой (мукозное поражение внутренних органов) этиологии послужило причиной развития массивных некрозов паренхимы печени в 2/3 случаях, резкое нарушение кровенаполнения

Таблица 3

Характеристика функционального состояния печени

Клинико-лабораторные синдромы	Количество пациентов		Итого	OR 95%-й CI
	с опухолевым поражением печени, n = 44	без опухолевого поражения печени, n = 16		
Цитолитический	18 (41)	5 (31)	23 (38)	—
Холестатический	19 (43)	2 (13)	21 (35)	3,0 1,0–22,7
Гепатоцеллюлярной недостаточности	8 (18)	3 (19)	11 (18)	—
Мезенхимально-воспалительный	7 (15,9)	0	7 (4,2)	—

органа с кровоизлияниями и тромбозами – в 1/3 случаев.

Кроме того, интересным представляется факт обнаружения при патоморфологическом исследовании печени высокой частоты внутриклеточного холестаза (82% против 31%) при опухолевой инфильтрации печени. По данным однофакторного анализа внутриклеточный холестаз ассоциирован с опухолевым поражением печени (OR = 5,4; 95%-й CI 1,1–25,1).

У 22 пациентов (16 мужчин, 6 женщин; средний возраст $50,5 \pm 3,2$ лет) обнаружена сопутствующая патология органов пищеварения: печени, билиарной системы, поджелудочной железы. Выявлены следующие заболевания: хронические вирусные гепатиты – в 7 случаях, алкогольная болезнь печени – в 5, описторхоз – в 2, желчнокаменная болезнь – в 2, хронический некалькулезный холецистит – в 7, хронический панкреатит – в 7. У семи пациентов сочетались два сопутствующих заболевания, у одного пациента – три.

Обнаружена взаимосвязь между наличием сопутствующей патологии печени, билиарной системы, поджелудочной железы и увеличением частоты цитолитического синдрома. Частота обнаружения последнего значительно выше (73% против 18%) у пациентов с указанной патологией органов пищеварения (OR = 11,8; 95%-й CI 3,4–41,1, $p < 0,001$). Средние значения активностей АЛТ ($68,5 \pm 14,5$) и АСТ ($81,9 \pm 16,9$) при наличии сопутствующей патологии превышали аналогичные показатели в группе без сопутствующей патологии в 2 раза ($p < 0,05$). Наиболее высокие показатели активностей АЛТ ($130,6 \pm 36,7$) и АСТ ($146,1 \pm 41,6$) регистрировались у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. При алкогольной болезни печени, хроническом некалькулезном холецистите, желчнокаменной болезни, храни-

ческом панкреатите средние значения активностей АЛТ, АСТ не превышали нормальные показатели более чем в 2 раза.

Установлено, что с наличием опухолевого поражения печени ассоциированы синдром опухолевой интоксикации (повышение температуры тела не менее 38°C , ознобы, ночные поты, похудание на 10 кг и более), гепатомегалия, спленомегалия, тромбоцитопенический и геморрагический синдромы. По данным [9], у нелеченых пациентов с острыми нелимфобластными лейкозами экстрамедуллярное опухолевое поражение (в том числе и печени) ассоциируется с гепатомегалией и спленомегалией.

Тромбоцитопения, обнаруженная у всех пациентов с геморрагическим синдромом, являлась основной причиной геморрагического синдрома. Нарушение синтеза в печени II, X, XI факторов свертывания в результате опухолевой инфильтрации органа также может объяснять высокую частоту геморрагического синдрома в этой группе пациентов.

Повышение уровня щелочной фосфатазы, по-видимому, является признаком опухолевого поражения печени. Так, известно, что при колоректальном раке оно рассматривается как предиктор метастатического поражения печени [10].

Внутриклеточный холестаз, сопряженный с опухолевой инфильтрацией печени, имеет сложный генез, включающий как один из механизмов механическую обструкцию опухолевыми клетками желчевыводящих путей. В условиях эндогенной интоксикации при гемобластозах гиперпродукция цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1) приводит к нарушению гепатоцеллюлярного образования желчи в результате угнетения натрий-зависимого транспорта желчных кислот и нарушения секреции солей желчных кислот, органических анионов в желчные каналы;

развивается внутриклеточный холестаз [11]. Кроме того, выброс цитокинов может индуцировать деструкцию билиарных протоков, инициируя смешанный — внутриклеточный и каналикулярный — холестаз.

Терапия гемобластозов также может инициировать холестатические повреждения печени. Лекарственный холестаз может являться следствием ухудшения гепатоцеллюлярной секреции желчи, обструкции внутрипеченочных желчных протоков (холангиолиты), междольковых протоков (холангиты) и внепеченочной билиарной обструкции (склерозирующий холангит). Механизмы лекарственного гепатоцеллюлярного холестаза включают ингибирование базолатеральной и апикальной трансмембранной транспортной систем, модификацию структуры белков-транспортёров, нарушение цитоскелета гепатоцитов, сопровождающееся нарушением внутриклеточного гомеостаза кальция и повышенной проницаемостью мембран.

Наличие сопутствующей патологии печени, билиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с гемобластозами способствует еще до проведения химиотерапии нарушению функции печени, повышению уровня маркеров цитолиза. Имеющаяся инфекция вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV) является фактором, достоверно влияющим на развитие тяжелой печеночной дисфункции у пациентов, получающих химиотерапию [12]. У пациентов с гемобластозами и HBV-, HCV-инфекцией после завершения химиотерапии определяется более выраженная степень развития фиброза печени [13]. Сывороточные маркеры вирусных гепатитов обнаруживаются по окончании лечения в 81% у пациентов с выраженным повышением трансаминаз во время химиотерапии и персистирующим цитолитическим синдромом [14]. При острых лейкозах у 54% пациентов с HBV- и HCV-инфекциями на поддерживающей терапии отмечается повышение активности печеночных энзимов более чем в 3 раза [15].

Выявление клинических, лабораторных признаков, ассоциированных с наличием опухолевого поражения печени, может быть ориентиром для назначения противоопухолевой терапии. Даже выраженные нарушения функционального состояния печени, связанные с ее опухолевой инфильтрацией, не являются противопоказанием к назначению химиотерапии. Напротив, проведение цитостатической терапии необходимо, но может потребоваться модификация доз цитостатиков, а также назначение адекватной детоксицирующей и гепато-

протекторной терапии.

Выводы

1. У пациентов с опухолевым поражением печени по результатам многофакторного анализа достоверно чаще определяются гепатомегалия (OR = 4,7; 95%-й CI 1,0–22,0, $p = 0,04$), спленомегалия (OR = 11,1; 95%-й CI 2,1–59,2, $p = 0,005$) и геморрагический синдром (OR = 7,5; 95%-й CI 1,3–42,3, $p = 0,02$). По данным однофакторного анализа, с опухолевой инфильтрацией печени сопряжены синдром опухолевой интоксикации (OR = 5,0; 95%-й CI 1,2–21,3), тромбоцитопенический синдром (OR = 3,4; 95%-й CI 1,0–12,4), холестатический синдром (OR = 3,0; 95%-й CI 1,0–22,7).

2. По результатам патоморфологического исследования, при опухолевой инфильтрации печени выявлена высокая частота (82%) внутриклеточного холестаза (OR = 5,4; 95%-й CI 1,1–25,1). Особенностью холестатического синдрома при опухолевой инфильтрации печени является преимущественное повышение уровня щелочной фосфатазы.

3. Частота обнаружения цитолитического синдрома у пациентов с гемобластозами выше (73% против 18%) при наличии сопутствующей патологии печени, билиарной системы, поджелудочной железы (OR = 11,8; 95%-й CI 3,4–41,1, $p < 0,001$). Наиболее высокие показатели маркеров цитолиза регистрируются при хронической HBV- и HCV-инфекции.

Литература

1. *Nathwani R.A., Kaplowitz N.* Drug hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. 2006. 10: 207-217.
2. *Lazure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al.* Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // Virch. Arch. 2007. 450: 127-129.
3. *Rubin H.* Systemic effects of cancer: role of multiple proteases and their toxic peptide products // Med. Sci. Monit. 2005. 11: 221-228.
4. *Masood A., Sallah S.* Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment // Leuk. Res. 2005. 29: 493-501.
5. *Koltan S., Wysocki M., Koltan A. et al.* Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic diseases // Med. Sci. Monit. 2002. 8: 274-279.
6. *Schots R., Kaufman L., Van Riet I. et al.* Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation // Leuk. 2003. 17: 1150-1156.
7. *Terjung B., Lemnitzer I., Dumoulin F.L. et al.* Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors // Digestion. 2003. 67: 138-145.

8. Dellon E.S., Morris S.R., Tang W. et al. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature // World J. Gastroenterol. 2006. 12: 4089-4092.
9. Hicsonmez G., Cetin M., Tuncer A.M. et al. Children with acute myeloblastic leukemia presenting with extramedullary infiltration: the effects of high-dose steroid treatment // Leuk. Res. 2004. 28: 25-34.
10. Giacchi R., Sebastiani M., Lungarotti F. Natural history of synchronous hepatic metastases from a non-treated colorectal cancer // J. Chir. 1988. 125: 419-423.
11. Barth C., Bosse A., Andus T. Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma // Gastroenterol. 2005. 43: 1129-1132.
12. Hui C.K., Cheung W.W., Au W.Y. et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy // Gut. 2005. 54: 1597-1603.
13. Guido M., Rossetti F., Rugge M. et al. Leukemia and liver disease in childhood: clinical and histological evaluation // Tumori. 1991. 77: 319-322.
14. Ballauff A., Kraehe J., Jansen B. et al. Chronic liver disease after treatment of malignancies in children // Klin. Paediatr. 1999. 211: 49-52.
15. Meir H., Balawi I., Nayel H. et al. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: Relation to hepatitis infection // Med. Pediatr. Oncol. 2001. 36: 469-473.

CLINICAL FEATURES OF LIVER INJURY IN PATIENTS WITH HAEMOBLASTOSIS

Natal'ya Petrovna DOMNIKOVA, Galina Ivanovna NEPOMNYASHCHIKH, Natal'ya Vladimirovna TETERINA

*SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS
2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117*

On the base of pathomorphological investigation of liver of 60 patients there are 2 groups – with tumor infiltration of liver (44 patients) and without one (16 patients). It was established, that tumor infiltration of liver is associated with hepatomegaly, splenomegaly, hemorrhagic syndrome, cholestatic syndrome, intracellular cholestasis. The feature of cholestatic syndrome is mainly increase of alkaline phosphatase level. The cytolytic syndrome frequency is higher at the presence of hepatic, biliary system, pancreas concomitant diseases. There are the highest levels of cytolysis markers in patients with haemoblastosis and HCV- and HBV-infections.

Key words: haemoblastosis, tumor infiltration of liver, viral hepatitis, pathomorphology.

Domnikova N.P. – doctor of Medical Sciences, professor, head of District center of high dose chemotherapy of hemoblastosis of State Novosibirsk District clinical hospital, head of laboratory of molecular cellular and immune morphological basis of oncohematology of SI RI for regional pathology and pathomorphology, E-mail: patol@soramn.ru
Nepomnyashchikh G.I. – doctor of Medical Sciences, professor, deputy director of SI RI for regional pathology and pathomorphology

Teterina N.V. – candidate of Medical Sciences, senior researcher of laboratory of molecular cellular and immune morphological basis of oncohematology of SI RI for regional pathology and pathomorphology