

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Квасова Е.В., Гордиенко А.В., Новицкий А.В., Пятибрат Е.Д.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6, тел. 577-11-35, kvasova.elena.1968@mail.ru

Резюме. В представленном исследовании верифицированы некоторые клинико-лабораторные критерии поражения печени у больных злокачественными лимфомами. Выявлено, что опухолевое поражение печени у этой категории больных характеризуется выраженными функциональными нарушениями. Основными клинико-лабораторными маркерами поражения печени при злокачественных лимфомах являются повышение уровня щелочной фосфатазы и аланиновой трансаминазы.

Ключевые слова: гемобластозы, функциональные нарушения печени, злокачественные лимфомы, биохимические маркеры опухолевой активности

CLINICAL AND LABORATORY RATES RELATED TO LIVER LESION IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS

Kvasova E.V., Novitskiy A.V., Gordienko A.V., Pyatibrat E.D

Military Medical Academy. SM Kirov, St. Petersburg

Abstract. A number of clinical and laboratory criteria of liver lesion in patients with malignant lymphomas have been verified in a given research. It was revealed that liver cancer lesion within malignant lymphomas is characterized by emerged functional disorders. A significant increase of white blood cells and lymphocytes in the patients with indolent liver lesions was detected. The increase of alkaline phosphatase and alanine transaminase are considered an important prognostic feature of liver lesion at malignant lymphomas.

Key words: hemoblastosis, functional liver disorders, malignant lymphomas, biochemical markers of cancer activity.

Введение. Тяжесть течения гемобластов в большой степени определяют осложнения, наиболее частыми из которых являются поражения печени [1, 2] Поражение печени у больных злокачественными лимфомами (ЗЛ), носит разносторонний характер по этиологии, патогенезу и клинико-морфологическим проявлениям. Основными причинами являются токсическое воздействие химиотерапии, опухолевая инфильтрация, нарушение метаболизма и явления интоксикации, патогенетически обусловленные течением гемобластоза [3, 6]. Эти проявления, без сомнения, отягчают течение заболевания, поэтому выявление патогенетических механизмов поражения печени, является важным прогностическим фактором в процессе лечения, определяющим адекватную терапевтическую тактику. Бесспорным является факт, что в первую очередь у больных ЗЛ с поражением печени страдает иммунная система [4, 5]. Так как, гистологическое исследование не всегда представляется возможным у данного контингента больных, а

клиническая картина может не в полной мере отражать морфологические изменения в печени, разработка клинко-лабораторных критериев оценки степени и характера поражения печени при ЗЛ является, безусловно, актуальной.

Цель исследования. Определить особенности нарушений функции печени у больных различными формами злокачественных лимфом.

Материалы и методы. В исследование было включено 86 первичных больных НЛ, наблюдавшихся в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии, а также гематологическом отделении 442 ОБКГ ЛенВО в период с 2006 по 2011 гг. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Формулировка патоморфологических диагнозов и распределение больных по морфологическим вариантам проведено в соответствии с классификацией ВОЗ 2001 г. Стадию заболевания определяли согласно классификации, принятой в Ann-Arbor (1971 г.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

В соответствии с клиническим течением заболевания больные были разделены на 2 группы: с индолентными (51 человек) и агрессивными (35 человек) НЛ. Химиотерапию без ритуксимаба получали 36 человек с индолентной формой и 15 человек с агрессивной формой заболевания. Полихимиотерапию с применением ритуксимаба получали 16 человек с индолентной формой и 19 человека с агрессивной формой заболевания.

В группу больных с индолентным течением заболевания включены: 41 пациент (47,6%) с лимфомой из малых лимфоцитов, 2 пациента (2,4%) с лимфоплазмочитарной лимфомой, 1 пациент (1,2%) с нодальной В-клеточной лимфомой маргинальной зоны, 7 пациентов (8,1%) с лимфомой из клеток мантийной зоны.

В группу с агрессивным течением заболевания включены: 27 пациентов (31,4%) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 6 человек (6,9%) с фолликулярной лимфомой (градация III), 2 человека (2,4%) с В-клеточным пролимфоцитарным лейкозом.

В группе больных с индолентным течением заболевания поражение печени диагностировано у 21 человека, а в группе с агрессивным течением заболевания – у 16 человек.

С целью изучения прогностических маркеров активности ЗЛ у больных с поражением и без поражения печени план обследования больных включал определение показателей периферической крови, биохимических показателей (аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)) и данные миелограммы.

Результаты и их обсуждение.

Оценка показателей системы крови у больных индолентными и агрессивными ЗЛ свидетельствует о значимых различиях по всем показателям, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели периферической крови у больных ЗЛ, ($M \pm m$)

Показатель	Без поражения печени		С поражением печени		КГ n=20
	Инд., n=21	Агрес., n=30	Инд., n=16	Агресс., n=19	
Гемоглобин, г/л	126,2 $\pm$ 8,3	124,2 $\pm$ 8,2	108,3 $\pm$ 9,4*	112,6 $\pm$ 11,1*	140 $\pm$ 9,3
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	3,56 $\pm$ 0,46	3,23 $\pm$ 0,46	3,32 $\pm$ 0,53	3,12 $\pm$ 0,42	4,3 $\pm$ 0,5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	16,2 $\pm$ 1,2	7,1 $\pm$ 1,5 [#]	18,8 $\pm$ 1,4	9,4 $\pm$ 1,3 [#]	6,4 $\pm$ 1,9

Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	170 $\pm$ 6,2	180,2 $\pm$ 7,3	142,4 $\pm$ 7,2*	138,2 $\pm$ 8,1*	211,5 $\pm$ 23,2
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,6 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,4
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,8 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3 [#]	10,8 $\pm$ 0,7	5,4 $\pm$ 0,4* [#]	2,3 $\pm$ 0,4
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,12 $\pm$ 0,05	0,16 $\pm$ 0,05	0,09 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,07	0,1 $\pm$ 0,82
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,04 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,02
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,52 $\pm$ 0,12	0,49 $\pm$ 0,16	0,69 $\pm$ 0,09	0,71 $\pm$ 0,12*	0,3 $\pm$ 0,2
СОЭ, мм/ч	9 $\pm$ 4	15 $\pm$ 2	18 $\pm$ 5*	19 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой без поражения печени; [#] – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных индолентными ЗЛ

Анализ данных представленных в таблице свидетельствует о достоверном повышении показателей количества лейкоцитов и лимфоцитов в группе индолентных ЗЛ, что подтверждает закономерную тенденцию более частого поражения костного мозга при этом клиническом варианте течения заболевания. Наблюдается достоверное снижение гемоглобина и тромбоцитопения в группах больных с поражением печени.

В группах больных индолентными и агрессивными ЗЛ оценивали показатели миелограммы (таблица 2).

Таблица 2

Показатели миелограммы у больных индолентными и агрессивными ЗЛ с поражением и без поражения печени, ($M \pm m$)

Показатель	Без поражения печени		С поражением печени	
	Инд., n=21	Агрес., n=30	Инд., n=16	Агресс., n=19
Клеточность, $\times 10^9/\text{л}$	82,3 $\pm$ 4,2	57,0 $\pm$ 3,9 [#]	88,6 $\pm$ 6,2	69,0 $\pm$ 5,8 [#]
Лимфоидный ряд, %	41,3 $\pm$ 4,8	9,2 $\pm$ 2,1 [#]	46,3 $\pm$ 7,4	11,2 $\pm$ 3,7 [#]
Бласты, %	0,3 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2 [#]	0,4 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,4 [#]
Нейтрофильный ряд, %	59,9 $\pm$ 2,8	79,3 $\pm$ 3,7 [#]	60,9 $\pm$ 3,2	76,7 $\pm$ 4,2 [#]

Примечание: [#] – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных индолентными ЗЛ.

Анализ показателей миелограммы свидетельствует о расширении лимфоидного ряда только в группах индолентных ЗЛ, в то время как у больных агрессивными формами заболевания достоверно выше количество бластов и нейтрофильных клеток.

Таким образом, анализ показателей миелограммы свидетельствует о поражении лимфоидных органов, с изменениями периферической крови и костного мозга у больных ЗЛ. Для больных индолентными формами заболевания характерен абсолютный лимфоцитоз, не зависящий от наличия или отсутствия поражения печени и обусловленный экстранодальной экспансией опухолевых лимфоцитов.

С целью изучения функции печени и биохимических маркеров опухолевой активности у больных НЛ план обследования включал определение АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ.

Таблица 3

Биохимические показатели функции печени и опухолевой активности у пациентов индолентными и агрессивными ЗЛ с поражением и без поражения печени до лечения, (М±m)

Показатель	Без поражения печени		С поражением печени		КГ n=20
	Инд., n=21	Агрес., n=30	Инд., n=16	Агресс., n=19	
АЛТ, ЕД/л	36,2±4,8	47,8 ±9,6 [#]	42,4±6,9*	62,7±9,6* [#]	20,2±8,3
АСТ, ЕД/л	32,6±8,2	42,4±8,4 [#]	36,2 ±8,3*	56,8±1,3* [#]	19,1±7,4
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	232,2±20,4	285,6±21,3 [#]	241,6±21,9*	296,4±11,9* [#]	150,2±5,7
γ-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	36,4 ± 5,2	65,4 ± 12,3 [#]	49,6 ± 6,8*	64,2 ± 12,1* [#]	24,7±4,2
Общий билирубин, мкмоль/л	16,4 ± 1,1	18,4 ± 1,2	25,2 ± 2,3 [#]	34,7 ± 2,8* [#]	12,7±2,9

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой без поражения печени; [#] – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой больных индолентными ЗЛ.

Исследование биохимических показателей крови выявило, что уровень ЩФ, ГГТП у больных агрессивными ЗЛ достоверно выше, чем у больных индолентными ЗЛ, как с поражением печени так и без поражения.

Данные таблицы свидетельствуют что, повышение уровня щелочной фосфатазы и аланиновой аминотрансферазы, является, вероятно, следствием опухолевого поражения печени.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что исследованные биохимические показатели крови являются универсальными маркерами агрессивного клинического течения ЗЛ и опухолевого поражения печени, и связаны с высокой метаболической активностью данного вида лимфоидных неоплазий.

При обследовании пациентов оценивали наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка 38°C и выше, ознобы, ночные поты, похудание на 10 кг и более и т.д.), гепато-, спленомегалии (увеличение печени, селезенки по данным УЗИ, КТ, ПЭТ КТ), геморрагического (наличие указаний на кровотечение любой локализации, образования спонтанных гематом на коже) и тромбоцитопенического синдромов (снижение уровня тромбоцитов по данным клинического анализа крови ниже 150*10⁹/л).

Таблица 4

Наиболее часто встречающиеся симптомы и синдромы у больных индолентными и агрессивными ЗЛ с поражением и без поражения печени до лечения.

Показатель	Без поражения печени		С поражением печени	
	Инд., n=21	Агрес., n=30	Инд., n=16	Агресс., n=19

	(КОЛ-ВО/%)	(КОЛ-ВО/%)	(КОЛ-ВО/%)	(КОЛ-ВО/%)
Инттоксикация	5 (21)	13(46)	8 (52)	12(65)
Гепатомегалия	6 (26)	14 (46)	12 (74)	17 (89)
Спленомегалия	7 (31)	8 (26)	11 (72)	16(82)
Геморрагии	4 (17)	9(30)	7 (45)	13 (69)
Тромбоцитопения	6 (28)	18 (60)	10(64)	16 (84)

Согласно представленных данных у пациентов ЗЛ с опухолевым поражением печени чаще выявляется 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. Для всех пациентов с геморрагическим синдромом характерна тромбоцитопения и, вероятно, является основной причиной этого синдрома.

При изучении функционального состояния печени (цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдромы и синдром гепатоцеллюлярной недостаточности) выявлено, что отклонения от нормы более характерны для пациентов с опухолевым поражением печени (табл. 5).

Таблица 5

Частота встречаемости вариантов нарушений функций печени у пациентов индолентными и агрессивными ЗЛ с поражением и без поражения печени до лечения.

Синдромы	Без поражения печени		С поражением печени	
	Инд., n=21	Агрес., n=30	Инд., n=16	Агресс., n=19
Цитолиз	6 (26)	5 (16)	6 (38)	8 (42)
Холестаз	2 (9)	2 (6)	7 (41)	9 (46)
Гепатоцеллюлярная недостаточность	1 (12)	3 (10)	2(13)	4 (23)

У больных ЗЛ с поражением печени обеих групп цитолитический, холестатический и синдром гепатоцеллюлярной недостаточности выявляли значительно чаще, чем в аналогичных группах без поражения печени. Внутриклеточный холестаз, у больных с поражением печени может быть обусловлен как механической обструкцией (опухолевая инфильтрация) желчевыводящих путей, так и нарушением гепатоцеллюлярного образования желчи.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что опухолевое поражение печени у больных злокачественными лимфомами характеризуется выраженными нарушениями ее функции. Важными прогностическими признаками опухолевого поражения печени является повышение уровня ЩФ и АЛТ. В тоже время, по нашим наблюдениям, поражение печени клинически наиболее часто проявляется интоксикацией, геморрагическим и холестатическим синдромами.

Литература.

1. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. – 2009. – Т. 20, № 3. – 15 с.
2. Даценко, П.В. Факторы риска гематологической токсичности и многопараметрический анализ лабораторных показателей крови при лимфоме Ходжкина: модель гематологической токсичности / П.В. Даценко [и др.] // Вопр. онкологии. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 571–575.
3. Avery, A. Molecular diagnostics of hematologic malignancies / A. Avery // Top, co. anim. med. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 144–150.
4. Bindea, G. Natural immunity to cancer in humans / G. Bindea // Curr. opin. immunol. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 215–222.
5. Masood A. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment / A. Masood, S. Sallah // Leuk. Res. – 2005. – № 29 – P. 493-501.
6. Nathwani R.A. Drug hepatotoxicity / R.A. Nathwani, N. Kaplowitz // Clin. Liver Dis. – 2006. – № 10 – P. 207-217.