**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ**

**У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛЕЙКОЗОМ**

*Одинець Ю.В., Ручко А.Ф., Алєксєєва Н.П., Ярова К.К., Панфілова О.О., Піддубна І.М., Губар С.О., Головачова В.О., Саратов В.М., Казанов В.Я., Осьмачко И.Е.\**

Харківський національний медичний університет

Кафедра педіатрії №2

\*КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16»

Гострі лейкози (ГЛ) у дітей дотепер залишаються одними з найтяжких та несприятливих захворювань. Застосування сучасних протоколів хіміотерапії призвело до покращання результатів лікування окремих форм гострої лейкемії.

У 90-і роки в Україні в практику дитячих онкогематологічних відділень впроваджені нові підходи в лікуванні хворих на ГЛ. Онкогематологічне відділення міської дитячої клінічної лікарні №16 м. Харкова з 1993 року здійснює лікування хворих на ГЛ дітей за протоколами BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Особливістю протоколів є використання багатокомпонентної, високодозної («жорсткої», «агресивної»), пролонгованої за часом поліхіміотерапії (ПХТ) цитостатичними препаратами та спрямованість такої терапії на повну ерадикацію пухлинного клону клітин, досягнення стійкої ремісії і покращання кінцевого результату лікування – одужування. Такий підхід до лікування ГЛ дозволив у 85-90% дітей, хворих на гостру лейкемію, досягти ранньої кістковомозкової ремісії. У випадках резистентності пухлини, рецидиву захворювання (20-23%) призначають ще більш «агресивні» схеми ПХТ.

Певний успіх в лікуванні ГЛ у дітей на сучасному етапі, проте, поставив цілу низку нових проблем, пов’язаних у першу чергу з ростом ускладнень високодозної ПХТ. Збільшилась кількість ускладнень, обумовлених пошкоджуючою дією медикаментів на різні органи та системи, перш за все на ті, які швидко ростуть та регенерують. Серед цих ускладнень ураження серцево-судинної, гепатобіліарної систем у дітей займають окреме важливе місце.

Проблема ураження печінки у хворих на ГЛ актуальна у всьому світі [1,4,6]. За своєю архітектонікою, анатомією – печінка є судинним органом (70% судин і 30% паренхіми), за кровообігом цей орган отримує змішану кров (75-80% - венозна, 20-25% - артеріальна) і тому при багатьох захворюваннях, серцево-судинних розладах, кишкових, легеневих, значною мірою порушується печінковий кровообіг. З іншого боку, ураження печінки при ГЛ порушує її архітектоніку, що спричиняє гемодинамічні розлади. В обох варіантах страждає перфузія органу, метаболізм, функція. Питання взаємозв’язку центральної гемодинаміки, печінкового кровообігу, системи гемостазу, функції печінки при її ушкодженні у дітей, хворих на ГЛ в різні періоди захворювання вивчені недостатньо. Проведення прижиттєвого морфологічного дослідження печінки у хворих з лейкемією обмежено у зв’язку з можливими ускладненнями пункційної біопсії у вигляді фатальної кровотечі, септичних ускладнень на тлі імуносупресії. Внаслідок чого використання безпечних та високоінформативних методів, в тому числі, комплексного ультразвукового дослідження (В-режим, доплерографія з кольоровим картуванням потоку в імпульснохвильовому режимі) на різних етапах пухлинного процесу у дітей може бути надзвичайно корисним для виявлення ранніх ознак ураження печінки. При дослідженні кровообігу печінки у дорослих, хворих на ГЛ, за даними літератури, виявляли ознаки портальної гіпертензії, зниження лінійної швидкості кровообігу у печінковій та селезінковій артеріях, розширення печінкових вен, зниження лінійної та об’ємної швидкості кровообігу у ворітній вені. Виявлені зміни пов’язують з розвитком шунтуючого кровообігу у хворих на гепатит та фіброзними змінами у печінці. Ультразвукове дослідження, мабуть, єдиний метод, за допомогою якого можливо неінвазивно дослідити стан гепатолієнального кровообігу.

За даними патоморфологічного дослідження, патологія печінки при ГЛ та лімфопроліферативних захворюваннях виявляється у 85-95% пацієнтів[2,4,6]. Найбільш поширеною причиною ураження печінки у дорослих хворих на ГЛ є пухлинна інфільтрація печінки. До вагомих причин ураження печінки слід також віднести наявність синдрому ендогенної інтоксикації – комплексу проявлень, обумовлених накопиченням в тканях, біологічних рідинах організму продуктів патологічного катаболізму, деструкції клітин та біомолекул. На тлі ендогенної інтоксикації розвивається гепатотоксичний вплив препаратів ПХТ.

У зв’язку з імуносупрессією та нейтропенією, у пацієнтів з ГЛ занадто часто виникає ураження печінки бактеріальної, грибкової, вірусної етіології, що супроводжується порушенням функціонального стану печінки та вираженими морфологічними змінами органу.

У пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями спостерігається високий рівень інфікування гепатотропними вірусами внаслідок значного гемотрансфузійного навантаження, великої кількості парентеральних втручань.

За даними проведеного нами науково-дослідної роботи, що виконана співробітниками кафедри педіатрії №2 ХНМУ м. Харкова (зав. кафедри – проф.. Одинець Ю.В.) частота розвитку гепатиту у хворих на онкогематологічні захворювання зростала в залежності від терміну лікування. На етапі встановлення основного діагнозу до призначення хіміотерапії, гепатолієнальний синдром різного ступеню реєстрували у всіх хворих і розцінювали його як прояв лейкозу (негативні результати на маркери гепатитів, показники функціональних проб печінки без відхилень від нормативних). В період індукції прояви гепатиту реєстрували у 31% хворих, в період реіндукції та консолідації – у 42%, на етапі підтримуючої терапії – у 77,7%. Така сумна прогресія розвитку уражень печінки у хворих на ГЛ на різних етапах лікування суттєво впливає на можливість повноцінної реалізації протокольного лікування ПХТ, обмежує можливість застосування цілого ряду препаратів (у зв’язку з гепатотоксичністю), порушує строки застосування високодозної ПХТ.

Існує багато факторів, які призводять до патології печінки при гемобластозах. Встановлено, що терапевтичні підходи відрізняються в залежності від характеру ураження печінки. Кінцева ідентифікація етіології та механізму ураження печінки можлива після морфологічного дослідження печінки, здійснити яке у хворих на ГЛ дуже часто неможливо, тому що проведення біопсії печінки поєднано з високим ризиком розвитку. Тому актуальними є дослідження структурних змін печінки при ГЛ та пошук клінічних критеріїв, які асоційовані з різними патогенетичними механізмами ураження печінки.

Цікавими є дослідження вмісту катодних ізоферментів лактатдегідрогенази у хворих на злоякісні новоутворення. Відомо, що загальна активність ферменту в крові онкологічних хворих підвищена. Особлива увага приділяється зміну спектру лактатдегідрогенази (ЛДГ) для диференційної діагностики злоякісних пухлин. Дослідженнями Горожанської Е.Г., Шапот В.С. було показано, що в злоякісних пухлинах людини різко підвищується вміст катодних ізоферментів, головним чином ЛДГ5 (М-форми, «анаеробної») поряд зі зменшенням ЛДГ1 (Н-форми), а співвідношення між цими фракціями незалежно від гістологічної будови пухлини завжди більше 1. У хворих на ГЛ підвищується активність ізоферментів ЛДГ2 та ЛДГ3, тоді як пухлинні тканини відзначаються значною активністю ізоферментів ЛДГ3, ЛДГ4, ЛДГ5. При захворюваннях печінки підвищується активність ЛДГ5 и ЛДГ4 та зменшується активність ЛДГ1 и ЛДГ2. При нейролейкемії у дорослих, хворих на ГЛ, типовим є наявність ЛДГ5 в лікворі. На тлі успішного лікування нейролейкемії ізофермент ЛДГ5 в лікворі не виявляється. Обговорюється можливість використання ЛДГ5 як додаткового критерію для уточнення результатів цитологічного дослідження при діагностиці та прогнозуванні розвитку нейролейкемії у дорослих, хворих на ГЛ. Загальновідомо, що загальна активність ферменту ЛДГ в крові онкологічних хворих підвищена[1,4]. Особлива увага звертається на зміни спектру ЛДГ для диференційної діагностики злоякісних новоутворень. Відмічено, що в сироватці крові онкологічних хворих підвищується доля М-форми і зменшується ЛДГ, в зрівнянні з їх активністю у хворих на доброякісні пухлини та здорових людей. Результати визначення ізоферментного спектру ЛДГ, який змінюється ще до появи морфологічних ознак злоякісності, пропонується використовувати для диференційної діагностики багатьох злоякісних пухлин гострих лейкозів – за даними змінами профілю ЛДГ ще до появи рецидиву хвороби, метастазів до печінки, а також для прогнозу хвороби та ефективності лікування. Результати визначення активності ЛДГ використовуються для діагностики: в спинномозковій рідині – метастазів у мозку, в плевральному ексудаті – рака легень, в змивах з порожнини матки – раку матки. До того ж, зміни активності ферменту більш інформативні, ніж результати цитологічного дослідження. Зміни активності ЛДГ у шлунковому соку придатні для диференційної діагностики виразкової хвороби та раку шлунку. На думку Грицаєва С.В., Гринько И.В., збільшення активності ЛДГ обумовлене не тільки «виходом» ферменту з пухлини, але і вивільненням його з тканин пухлиноносія до кров’яного руслу [1,4]. Також доведено, що співвідношення ЛДГ5/ЛДГ1 змінюється ще до появи злоякісної пухлини у мишей високоракової лінії. Підвищення загальної активності ЛДГ та її М-форми, особливо підвищення молочної кислоти и співвідношення лактат/піруват, відображають інтенсифікацію анаеробних процесів енергетичного метаболізму. В свою чергу, доля аеробної фракції (ЛДГ) в мітохондріях печінки тварин з пухлинами зменшується. Цей факт свідчить про загальне пригнічення аеробного метаболізму у хворих на рак, що підтверджується зниженням напруження кисню у тканях пухлиноносіїв. Відзначають, що при високому напруженні кисню в тканях складаються сприятливі умови для синтезу ЛДГ, а при низькому напруженні – для синтезу ЛДГ5. Дослідження ЛДГ у дітей, хворих на ГЛ з ураженням печінки, у вітчизняній літературі відсутні. Тому визначення катодних ізоферментів ЛДГ у дітей з гострою лейкемією дозволить більш повно розуміти деякі патогенетичні механізми прогресування, розвитку ускладнень захворювання, що має безперечне значення для клінічної медицини. До того ж, проведення дорівнюючої оцінки функції, структури та гемодинаміки печінки, дозволить виявити особливості функціонального стану печінки, її кровообігу у дітей хворих на ГЛ у різні періоди захворювання. Подібних досліджень у доступній вітчизняній та зарубіжній літературі ми не зустрічали, що свідчить про актуальність та необхідність проведення оцінки центральної та печінкової гемодинаміки у дітей хворих на гострий лейкоз в різні періоди захворювання.

Нами проведено обстеження 37 хворих дітей з гострим лімфобластним лейкозом у віці від 3-ох років до 18 років. У всіх обстежених визначали рівень ЛДГ, ЛДГ1, ЛДГ4, ЛДГ5 до початку лікування, на фоні проведення індукційної терапії та при досягненні ремісії процесу. Також проведена оцінка центральної та печінкової гемодинаміки у дітей з гострою лейкемією у різні періоди захворювання.

До початку лікування було виявлене підвищення рівню загальної ЛДГ 357,93±61,75 Од/л у більшості (76%) хворих дітей при нормальних рівнях АЛТ та інших показників функціональних проб печінки. Виявлені зміни ЛДГ можуть свідчити про зсув в бік анаеробного метаболізму та посилення гліколізу в цитоплазмі злоякісних клітин, що пов’язано з активацією клітинної проліферації. Це було підтверджено виявленням позитивних кореляційних зв’язків між рівнями ЛДГ та лейкоцитозу, ЛДГ та рівнем бластних клітин в крові. Окрім того, у всіх обстежених хворих спостерігались анемія (гемоглобін 83,6±10,3 г/л), тромбоцитопенія (68,3±32,7х109/л), що також може бути причиною підвищення ЛДГ. Цікавим є виявлення порушення співвідношення ізоформ ЛДГ. У хворих спостерігалось підвищення відсотку ЛДГ1, зниження відсотку ЛДГ4 та порушення співвідношення ЛДГ4/ЛДГ5 в бік останнього.

На фоні проведення індукційної терапії у 28 хворих було виявлене ушкодження печінки, розвиток токсичного гепатиту, що було підтверджено клінічними (гепатомегалія) та лабораторно-інструментальними даними (підвищення АЛТ – 2,05±0,23 ммоль/л, ознаки гепатиту при УЗД, у декількох хворих – гіпербілірубінемія). У 9 хворих без клінічних ознак ураження печінки рівень АЛТ достовірно був нижчим (0,7±0,12 ммоль/л). Рівень загальної ЛДГ в період індукційної терапії у дітей з ураженням печінки достовірно був вище (457,84±93,3 ОД/л) ніж до початку лікування та недостовірно вище ніж у дітей без ознак ураження печінки - 435,14±60,78 ОД/л. У дітей з ураженням печінки в періоді індукції ремісії спостерігалося більш суттєве збільшення рівню ЛДГ5, який був у 1,5 рази вищим ніж до лікування та після ліквідації ознак ураження печінки. Ступінь підвищення ЛДГ5 корелював зі збільшенням АЛТ та УЗД ознаками токсичного гепатиту.

При досягненні ремісії вміст загальної ЛДГ та її ізоформ в середньому знизився, але у частини хворих залишався на підвищеному рівні, що може бути свідоцтвом поганої відповіді на проведену хіміотерапію та несприятливою прогностичною ознакою.

Ультразвукове дослідження печінки з доплерографією судин проведено обстеженим дітям на різних етапах спостереження. Вже до початку лікування на момент встановлення діагнозу у всіх дітей були знайдені зміни. У всіх обстежених печінка була збільшеною, переважно за рахунок правої та лівої долі, що у 94% супроводжувалося підвищенням її ехогенності. Судинний малюнок та діаметри судин не змінювалися. У більшості дітей (61%) швидкісні характеристики кровопливу у воротній та печінкових венах не відрізнялися від норми. У 39% хворих швидкість у воротній вені на рівні воріт печінки збільшувалася (26-38 см/с), що супроводжувалося й підвищенням індексу объємної швидкості портального кровопливу. Майже у половини обстежених (44%) нормальний 3-фазний спектр кровопливу в печінкових венах змінювався на 2- та 1-фазний. У більшості дітей (69%) зміни стосувалися й артеріального ланцюга кровообігу у вигляді збільшення індексу резистентності у печінковій артерії (0,69-0,82). В гострий період захворювання до початку лікування ці зміни можна було пояснити бластною інфільтрацією печінки, порушенням реологічних властивостей крові (за рахунок інтоксикації, анемії, гіперлейкоцитозу, тромбоцитопенії). Підвищення швидкісних характеристик кровопливу, ймовірно, було обумовлено гіперкінетичним кардіальним синдромом, який мав місце у більшості дітей на першому етапі спостереження.

Дослідження, проведені під час активної хіміотерапії, показали деяку позитивну динаміку щодо розмірів та структури печінки. На 5% зменшилась кількість дітей зі збільшеними розмірами печінки, у 8% дітей нормалізувалась її структура. Але у 1,7 рази виросла кількість дітей зі збільшеними швидкісними характеристиками портального кровопливу та патологічним спектром печінкового кровопливу. При цьому ні в кого не було знайдено класичних ознак портальної гіпертензії. Отримані результати на цьому етапі можна пояснити ліквідацією основної пухлинної маси, з одного боку, з іншого боку, збереження структурних змін печінки у 86% дітей були обумовлені токсичною дією протипухлинних препаратів. Подібна тенденція зберігалася й на етапі підтримуючої терапії.

Ультразвукові дослідження групи дітей після повного закінчення лікування, з ремісією протягом 2,5-4 років, показали, що у 61% дітей зберігається збільшення печінки, що у 57% супроводжується підвищенням її ехогенності. Кількість дітей зі збільшеними швидкісними параметрами портального кровопливу зменшилася до 30%, а з патологічним спектром печінкового кровопливу – до 32%. Резистентність печінкової артерії була збільшеною у 64,7% обстежених. При чому, з часом, всі показники покращувалися.

Висновки:

1. Морфологічні зміни печінки присутні у всіх дітей, хворих на ГЛ, в гострий період захворювання до початку лікування, що обумовлено пухлинною інфільтрацією паренхіматозних органів. Ці зміни зберігаються у 86-95% хворих на етапах активної та підтримуючої ПХТ, що пов’язано з гепатотоксичністю протипухлинних препаратів, а у частини дітей – з інфікуванням вірусними гепатитами. Через 2,5-4 роки стійкої ремісії морфологічні зміни структури печінки залишаються у 57% дітей та мають позитивну тенденцію з часом.

2. У значної частини дітей вже на першому етапі підвищуються швидкісні характеристики портального (у 39%) та порушується спектр печінкового (у 44%) кровопливу, зростає резистентність печінкової артерії (у 69%). На тлі ПХТ показники погіршуються в 1,5-1,7 рази. Цей факт можна пояснити змінами реологічних властивостей крові на фоні анемії, інтоксикації, масивної інфузійної терапії, а також гіперкінетичним режимом центральної гемодинаміки, зареєстрованим у більшості цих дітей. Порушення показників портального та печінкового кровопливу зберігаються у 30-32% дітей після закінчення повного курсу ПХТ та потребують подальшої уваги.

*Література:*

1. Борисевич Н.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве. // Гематология и трансфузиология. 2004. - №6. – С.10-13.
2. Высоцкая Т.А., Гусева Л.Н., Варфоломеева С.Р. и др. Основные причины поражения печени при остром лимфобластном лейкозе у детей // Педиатрия. 1999.-№3. – С. 34-38.
3. Гершанович М.Л., Тихонова В.В. Применение метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных // Вопр.онкол. 2002. – Т. 48. - № 4-5. – С. 598-600.
4. Грицаев С.В., Блинов М.Н., Губаренко Н.К. и др. Исследование состава изоферментов лактатдегидрогеназы в спинномозговой жидкости больных острым лимфобластным лейкозом. // Вопросы онкологии. 2008. - №1. – С. 59-61.
5. Ермаков Б.Л., Алейникова О.В. Индукция второй ремиссии без использования высокодозной терапии у детей с рецидивами ОЛЛ // Вопросы гематологии, онкологии и имуннологии в педиатрии. – 2002. – Т.1.- №1.- С.79-82.
6. Коленкова Г.В. Маркеры ОЛ в диагностике и прогнозе заболевания у детей // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т.47. - №3. – С.27-29.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Состояние гемодинамики при очаговых поражениях печени// SonoAce International. – 2002. - №6. – С. 3-14.
8. Alexopoulou A., Deutsch M., Ageletopoulou J. et al. A fatal case of postinfantile giant cell hepatitis in a patients with chronic lymphocytic leukaemia // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. – V. 15. – N 5. – P. 551-555.