

Т.І. Гриджук

ДВНЗ "Івано-Франківський  
національний медичний університет"КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ОСОБЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНО-  
ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У  
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ

**Ключові слова:** хронічний  
лімфолейкоз, медикаментозно-  
індуковані ураження печінки,  
хіміотерапія.

**Резюме.** Встановлено наявність медикаментозно-індукованих уражень печінки (МІУП) у хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) під впливом найбільш застосовуваних у гематологічній практиці схем хіміотерапії (ХТ). Виявлено формування під впливом лікування лейкоцитом і медикаментами, що входять у схеми FC, СНОР цитолітичного та холестатичного синдромів. У роботі доведено безпосередню залежність типу медикаментозного ураження печінки у хворих на ХЛЛ від стратегії цитостатичного лікування.

**Вступ**

Ураження печінки у хворих на ХЛЛ займає особливе місце, оскільки характеризується великим розмаїттям етіологічних чинників та різними клініко-морфологічними проявами.

Серед факторів ураження печінки у пацієнтів на ХЛЛ провідну роль відіграє специфічна інфільтрація її пухлинними клітинами [1, 2], а також токсичний вплив хіміотерапії та інших медикаментозних середників, оскільки печінка є однією з основних ланок біотрансформації хіміотерапевтичних засобів. Останні мають низьку селективність дії, що і призводить до виникнення побічних ефектів. Із появою нових високоефективних протипухлинних препаратів порушення функції печінки є основним серед токсичних ефектів хіміотерапії. Цитостатики блокують функцію детоксикації та регенерації клітин печінки, що сприяє накопиченню лікарського середника в гепатоцитах і посиленню негативного впливу на печінку. За даними клінічних досліджень встановлено, що медикаментозне ураження печінки становить від 1 до 28 % усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цитостатичних препаратів [1, 4, 6, 7]. На думку окремих вчених [5], гепатотоксичність розвивається, мабуть, частіше, ніж про це свідчить офіційна медична статистика.

Медикаментозне ураження печінки характеризується розмаїттям клінічних форм та поліморфізмом змін у гепатоцитах, що утруднює інтерпретацію ролі кожного з окремих факторів у патогенезі ураження печінки, адже основний симптомокомплекс, який характеризує ці зміни монотонний [3, 4]. Тому, великої актуальності

набуває необхідність дослідження нових етіопатогенетичних чинників та клінічних особливостей ураження печінки у хворих на ХЛЛ на фоні протоколів ХТ та пошук оптимальних схем корекції печінкової дисфункції.

**Мета дослідження**

Вивчити клініко-біохімічні особливості МІУП у хворих на ХЛЛ на фоні різних схем хіміотерапії.

**Матеріал і методи**

Нами проаналізовано 450 медичних карт хворих на ХЛЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та отримували різні курси ХТ. Обстежено 90 хворих, з МІУП, серед яких 54 (60 %) чоловіки та 36 (40 %) жінок віком від 38 до 74 років. Середній вік хворих становив  $(54,3 \pm 2,43)$  роки. Окремо виділено та обстежено 20 здорових осіб, що склали групу порівняння відносно досліджуваних показників, яка була репрезентативна до основної групи за статеві-віковими характеристиками. Діагноз ХЛЛ був верифікований згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія", затверджених наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року. Діагноз МІУП встановлювався експертним шляхом із урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та біохімічного дослідження, а також даних сонографічного обстеження органів черевної порожнини відповідно до протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005р.). За

результатами оцінки амбулаторних карт, проявів ураження печінки в обстежених хворих до початку курсів ХТ не було. Негативні скринінгові маркери вірусних гепатитів дозволили виключити вірусне інфікування організму.

Для лікування ХЛЛ використовували лейкеран, схему FC (флударабін + циклофосфан) та схему СНОР (циклофосфан, доксарубіцин, вінкрислін, преднізолон).

Усі хворі були рандомізовані на 3 групи залежно від варіанту МІУП: I - хворі з гепатоцелюлярним типом МІУП (n=41); II - хворі з холестатичним типом МІУП (n=21); III - хворі зі змішаним типом МІУП (n=28).

Вираженість синдрому цитолізу оцінювали за активністю аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) та вмістом загального білірубину в сироватці крові; синдрому внутрішньопечінкового холестазу - за активністю лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), рівнем прямого білірубину та поширеністю внутрішньопечінкових жовчєвих проток; мезенхімально-запального синдрому - за величиною тимолової проби; печінково-клітинної недостатності - за вмістом загального білка в сироватці крові та протромбіновим індексом.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням комп'ютерної програми STATISTIKA-6 і пакета статистичних функцій програми "Microsoft Excel".

### Обговорення результатів дослідження

У всіх обстежених хворих МІУП розвивалися латентно, без епізодів гострого токсичного гепатиту. У 40 % випадків МІУП характеризувалися безсимптомним перебігом, а ураження печінки виявлялося тільки при біохімічному аналізі крові.

Серед клінічних проявів найчастіше траплялися астено-вегетативний синдром (у 54 хворих - 60%), гепатомегалія (у 45 хворих - 50 %), зниження апетиту (у 41 хворого - 45,56 %), тяжкість в правому підбер'ї (у 36 хворих - 40%), диспепсичний синдром (у 32 хворих - 35,56 %), спленомегалія (у 30 хворих - 33,33 %), субіктеричність шкіри та склер (у 23 хворих - 25 %), дещо рідше - больовий абдомінальний синдром (у 18 хворих - 20 %), жовтяниця (у 11 хворих - 12,22 %), свербіж шкіри (у 7 хворих - 7,78 %).

Гепатоцелюлярний тип МІУП траплявся в 41 хворого (45,56 %), холестатичний тип МІУП виявлено - у 21 хворого (23,33 %), а змішаний тип МІУП діагностовано в 28 хворих (31,11 %).

При порівнянні показників біохімічного

дослідження встановлено, що у хворих із гепатоцелюлярним типом МІУП відзначалися вірогідно вищі рівні активності в плазмі крові АлАТ ( $1,64 \pm 0,14$ ) ммоль/л год)) та АсАТ ( $1,38 \pm 0,12$ ) ммоль/л год)) у порівнянні з пацієнтами з холестатичним типом МІУП, в яких рівні трансаміназ становили відповідно ( $0,62 \pm 0,1$ ) ммоль/л год ( $p_{1-2} < 0,001$ ) та ( $0,51 \pm 0,08$ ) ммоль/л год ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Активність АлАТ та АсАТ у хворих із гепатоцелюлярним типом у порівнянні з досліджуваними з проявами змішаного типу МІУП достовірно не відрізнялася ( $p_{1-3} > 0,05$ ), що також свідчить про вираженість процесів цитолізу в пацієнтів III групи.

Водночас, встановлено, що холестаза у хворих II групи проявлявся зростанням активності ГГТП у сироватці крові ( $7,76 \pm 0,62$ ) ммоль/л год)), рівень якої був вірогідно вищим у порівнянні з показниками в обстежених I групи ( $p_{1-2} < 0,001$ ) та достовірно не відрізнявся від середнього значення даного показника у хворих III групи ( $p_{2-3} > 0,05$ ).

Найінтенсивнішу білірубінемію відзначено у хворих II групи, що пов'язано з вираженістю в них холестаза. Рівень загального білірубину у цих досліджуваних складав ( $37,4 \pm 2,3$ ) мкмоль/л)) та був істотно вищим, ніж аналогічне середнє значення даного показника у I ( $p_{1-2} < 0,001$ ) та в III ( $p_{2-3} < 0,05$ ) групах (табл.1).

Активність лужної фосфатази в плазмі крові перевищувала нормативні значення у хворих із холестатичним та змішаним типами МІУП ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що в пацієнтів із холестазом середній рівень цього показника був більш ніж удвічі вищим у порівнянні з референтними нормативними значеннями та дорівнював ( $3405 \pm 205$ ) нмоль/согод, що вірогідно відрізнялося від середньої концентрації ЛФ у хворих I групи ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

Погіршення протеїнсинтезуючої функції печінки у хворих I та III груп проявлялося зниженням рівнів загального білка та протромбінового індексу (табл.1).

На наступному етапі нами проведено аналіз впливу основних схем хіміотерапії на функціональний стан печінки у хворих на ХЛЛ, які призвели до виникнення МІУП. Встановлено, що використання лейкерану, як базового препарату хіміотерапії, призводило до виникнення у хворих вираженого холестаза, який проявлявся зростанням середніх рівнів загального білірубину, лужної фосфатази й активності ГГТП. Слід зауважити, що концентрація білірубину в сироватці крові при використанні лейкерану дорівнювала ( $34,2 \pm 2,4$ ) мкмоль/л та була вірогідно вищою в порівнянні з хворими, які отримували схему FC

**Таблиця 1**

**Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки, у хворих на медикаментозно-індуковані ураження печінки**

Група хворих / Показники	Контроль (n=20)	I група (n=41)	II група (n=21)	III група (n=28)
Білірубін загальний, мкмоль/л	17,8±0,95	25,2±2,15	37,4±2,3	28,7±2,2
		p<0,01, p <sub>1-2</sub> <0,001	p<0,001, p <sub>2-3</sub> <0,05	p<0,001, p <sub>1-3</sub> >0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,96±0,26	5,1±0,4	12,4±1,3	8,6±0,8
		p<0,05, p <sub>1-2</sub> <0,001	p<0,001, p <sub>2-3</sub> <0,05	p<0,001, p <sub>1-3</sub> <0,001
		p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	p<0,001 p <sub>2-3</sub> <0,05	p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01
АсАТ, ммоль/л год	0,38±0,02	1,38±0,12	0,51±0,08	1,12±0,15
		p<0,001, p <sub>1-2</sub> <0,001	p>0,05 p <sub>2-3</sub> <0,01	p<0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05
АЛАТ, ммоль/л год	0,41±0,03	1,64±0,14	0,62±0,1	1,38±0,12
		p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	p>0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001	p<0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05
ГГТП, ммоль/л год	3,27±0,16	5,58±0,38	7,76±0,62	6,3±0,56
		p<0,05 p <sub>1-2</sub> <0,001	p<0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,05
ЛФ, нмоль/с*год	1174±114,5	1462±122	3405±205	2624±135,5
		p>0,05 p <sub>1-2</sub> <0,001	p<0,001 p <sub>2-3</sub> <0,01	p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001
Тимолова проба, од	3,64±0,18	7,2±1,02	5,4±0,3	6,94±1,11
		p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	p<0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	p<0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05
Заг. білок, г/л	74,37±2,43	57,06±2,74	68,3±2,15	64,4±2,47
		p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,01	p>0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	p<0,01 p <sub>1-3</sub> >0,05
ПІ, %	86,21±2,79	78,4±2,12	83±3,11	79,5±1,54
		p<0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05	p>0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	p<0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05

**Примітка:** Вірогідність різниці показників у порівнянні із: p - контрольною групою, p<sub>1-2</sub> - хворими I та II груп, p<sub>1-3</sub> - хворими I та III груп, p<sub>2-3</sub> - хворими II та III груп

(p<0,05) та з пацієнтами, у лікуванні яких застосували схему СНОР (p<0,05). Аналогічну тенденцію виявлено при аналізі динаміки ЛФ. У хворих групи лейкерану середня активність ЛФ в плазмі крові складала (3005±165) нмоль/согод, що значно перевищувала таку як в групі з використанням схеми FC (p<0,001), так і в хворих, яким проводили терапію СНОР (p<0,01). Підтвердженням виникнення найінтенсивнішого холестазу саме внаслідок застосування лейкерану була більш висока активність ГГТП у порівнянні з особами, які отримували схеми СНОР та FC (табл. 2).

При аналізі медикаментозного впливу схеми FC на печінкову функцію встановлено, що у хворих на МІУП, які отримували дані препарати, основним був синдром цитолізу. Підтвердженням цьому стало істотне зростання активності трансаміназ. Так, активність АсАТ у групі схеми

FC складала (1,34±0,05) ммоль/л год, що вірогідно вище в порівнянні з аналогічним значенням у хворих, терапію ХЛЛ яким здійснювали лейкераном - (0,64±0,05) ммоль/л год (p<0,001) та у пацієнтів, які отримували схему СНОР (p<0,05). Подібну динаміку зафіксовано при аналізі активності АЛАТ. Доведено, що у хворих, які лікувалися за схемою FC, середній рівень даного показника дорівнював (1,61±0,05) ммоль/л год, що вдвічі перевищувало аналогічне значення у групі лейкерану (p<0,001) та було достовірно вищим, ніж у досліджуваних осіб, які отримували лікування за схемою СНОР (p<0,05).

Наслідком лікування за схемою СНОР була поява ознак як холестатичного, так і цитолітичного синдромів, що проявлялося відпо-відними змінами показників біохімічного аналізу крові (табл.2).

Як видно з отриманих результатів, досліджу-

Таблиця 2

## Вплив диференційованих схем хіміотерапії на біохімічні критерії функціонального стану печінки у хворих на медикаментозно-індуковані ураження печінки

Показники	Контроль, n=10	Лейкеран, n=25	Схема FC, n=35	Схема СНОР, n=30
Білірубін загальний, мкмоль/л	17,8±0,95	34,2±2,4 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05	25,9±2,1 p<0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05	27,4±2,18 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,05
АсАТ, ммоль/л год	0,38±0,02	0,64±0,05 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	1,34±0,05 p<0,001 p <sub>2-3</sub> <0,05	1,18±0,04 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001
АлАТ, ммоль/л год	0,41±0,03	0,76±0,06 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	1,61±0,05 p<0,001 p <sub>2-3</sub> <0,05	1,41±0,07 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001
ГГТП, ммоль/л год	3,27±0,16	7,41±0,24 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	5,2±0,18 p<0,001 p <sub>2-3</sub> <0,01	6,1±0,21 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001
ЛФ, нмоль/с•год	1174±114,5	3005±165 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001	1520±125 p>0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001	2430±108 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01
Гепатоцелюлярний тип МІУП (n=41)		2(8%)	29(82,86%)	10(33,33%)
Холестатичний тип МІУП (n=21)		17(68%)	2(5,71%)	2(6,67%)
Змішаний тип МІУП (n=28)		6(24%)	4(11,43%)	18(60%)

**Примітка:** 1. Вірогідність різниці показників у порівнянні із: p - контрольною групою, p<sub>1-2</sub> - між хворими, які отримували лейкеран та схему FC, p<sub>1-3</sub> - між хворими, які отримували лейкеран та схему СНОР, p<sub>2-3</sub> - між хворими, які отримували схему FC та СНОР; 2. Вказаний відсоток до загальної кількості осіб в груп

вані схеми хіміотерапії диференційовано впливали на стан печінки та спричиняли різні типи МІУП. Так, при використанні лейкерану, найбільш частим був холестатичний тип МІУП (68%), водночас застосування схеми FC супроводжувалося розвитком цитолітичного типу МІУП (82,86%). Проведення хіміотерапії ХЛЛ схемою СНОР призводило до формування, в основному, змішаного типу МІУП (60%).

Проведене дослідження довело несприятливий вплив досліджуваних хіміотерапевтичних засобів на динаміку показників функціонального стану печінки та встановило неоднорідність особливостей медикаментозного ураження гепатоцитів, ґрунтовану на типі препарату, який застосовується з метою цитостатичного лікування.

Безпосередній зв'язок розвитку МІУП із застосуванням хіміотерапії прослідковувався у всіх досліджуваних хворих, хоча час розвитку уражень печінки від початку цитостатичного лікування був дещо варіабельним - від 3 до 6 місяців - у 22 хворих (24,44%), від 6 до 12 міс - у 31 хворого (34,44%), більше 1 року - у 47 хворих (52,22%).

### Висновки

1. Використання хіміотерапії у хворих на хро-

нічний лімфолейкоз призводить до медикаментозно-індукованих уражень печінки, які проявляються найбільш часто формуванням холестатичного та цитолітичного синдромів із відповідними змінами показників біохімічного аналізу крові.

2. Використання лейкерану, як базового препарату в хіміотерапії хронічного лімфолейкозу, призвело до вираженого холестаатичного синдрому (у 68% хворих), що проявляється зростанням сироваткових рівнів прямого білірубину, активностей лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутаміл-транспептидази.

3. Застосування схеми FC для лікування хронічного лімфолейкозу призвело до формування синдрому цитолізу (у 82,86% хворих) з підвищенням активності трансаміназ у плазмі крові.

4. Використання схеми СНОР призводить до виникнення ознак як холестатичного, так і цитолітичного синдромів (у 60% хворих).

5. Тип медикаментозно-індукованого ураження печінки у хворих на хронічний лімфолейкоз обумовлений особливістю проведеного хіміотерапевтичного лікування: лейкеран частіше спричиняє холестатичний тип, схема FC - гепатоцелюлярний тип, а схема СНОР - змішаний тип медикаментозно-індукованих уражень печін-

ки.

6. Вагомим фактором ризику розвитку медикаментозно-індукованих уражень печінки є тривалість застосування хіміотерапії.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є дослідження пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівнів молекул середньої маси у хворих на ХЛЛ із МЛУП.

**Література.** 1. Денисова Е.Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови / Е.Н. Денисова // Гематол. и трансфузиол. - 2013. - Т.56, №2. - С.40-46. 2. Домникова Н.П. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами / Н.П. Домникова, Г.И. Непомнящих, Н.В. Тетерина // Бюл. СО РАМН. - 2008. - №6(134). - С. 41-46. 3. Ивашкин В.Т. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры / В.Т. Ивашкин, Г.И. Непомнящих, С.В. Айдагулова // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2009. - С.2.- С.20-29. 4. Кляритская И.Л. Гепатотоксичность в онкологии / И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова // Новости медицины и фармации. - 2010. - №11-12(331-332). 5. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика, лікування) / О.А Карнабеда, С.М. Ткач, В.Г. Передерій, Ю.В. Чичула // Клин. онкология. - 2013. - №1.- С.125-131. 6. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmerman // Cur. Gastr. Reports. - 2007. - Vol. 3. - P. 38-48. 7. Navarro V.J. Drug-Related Hepatotoxicity / V.J. Navarro, J.R. Senior // N. Engl. J. Med. - 2006. - №354(7). - P. 731-739.

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

*Т.И. Гриджук*

**Резюме.** Установлено наличие лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) под влиянием наиболее применяемых в гематологической практике схем химиотерапии. Выявлено формирование под влиянием лечения лейкоцитостатическими препаратами, которые включены в схемы FC, CHOP цитолитического и холестатического синдромов.

В работе доказано непосредственную зависимость типа лекарственного поражения печени в больных на хронический лимфолейкоз от стратегии цитостатического лечения.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, лекарственно-индуцированные поражения печени, химиотерапия.

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF DRUG-INDUCED LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

*T.I. Grydzhuk*

**Abstract.** The presence of drug-induced liver damages (DILD) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) under the influence of mostly used in hematological practice of chemotherapy regimens has been established. Formation of preparations included into CHOP schemes of cytotoxic and cholestatic syndromes under the influence of leucoran therapy has revealed.

In the article a direct dependence of the type of drug-induced liver damage in patients with chronic lymphocytic leukemia on the cytostatic treatment strategy has been proved.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, drug-induced liver injury, chemotherapy.

**SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"**

*Clin. and experim. pathol.* - 2014. - Vol.13, №1 (47).-P.25-29.

*Надійшла до редакції 07.03.2014*

*Рецензент - проф. О.І. Федів*

*© Т.І. Гриджук, 2014*