

СВЯЗЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕЙКОЗОМ

Военный Госпиталь Грачев В.И. Курбанова М.И. Хайдарова Д.К

In patients with hemoblastoses the combination of tumor intoxication and massive cytotoxic therapy causes the development of endogenous intoxication and worsening of treatment outcomes.

Endogenous intoxication is primarily related to the accumulation of toxic metabolites due to a decrease of pharmacometabolizing function of the liver. The level of oligopeptides characterizes the severity of intoxication. Information on the role of the liver in the development of intoxication in chronic myeloleukemia is absent. The aim of the study was to determine the content of oligopeptides in blood serum and its relation to structural functional parameters of the liver in chronic myeloleukemia. Nine eight patients aged 18-63, of them 40 in chronic, 44 in acceleration and 14 in blastic crisis stages were observed. The diagnosis of hemoblastosis was established in cooperation with hematologists according to conventional criteria based on the blood and bone marrow tests. Combined basis therapy including glivec, hydra and hormonal preparations was conducted in all the cases. The condition of the liver was assessed by clinical, instrumental and biochemical investigations. The content of oligopeptides was determined by spectrophotometry. The same studies were performed in 16 healthy subjects (control). Patients with chronic myeloleukemia presented with endogenous intoxication characterized by an accumulation of oligopeptides especially in the chronic stage. In acceleration and blastic crisis stage oligopeptides were probably stored in microcirculatory bed of tissues. Accumulation of oligopeptides was caused by structural-metabolic disorders of the liver especially in the blastic crisis stage with high parameters of the cytolytic syndrome. More pronounced liver disorders were observed in gormone therapy compared to use of glivec and hydra.

У больных гемобластозами сочетание опухолевой интоксикации, специфического поражения печени опухолевыми клетками под воздействием массивной цитостатической терапии приводит к развитию эндогенной интоксикации и ухудшению непосредственных результатов лечения. При гемобластозах эндогенной интоксикации в первую очередь связана с накоплением токсичных метаболитов в организме вследствие снижения фармакометаболизирующей функции печени. Одним из показателей,



характеризирующих выраженность эндогенной интоксикации, считается уровень олигопептидов в сыворотке крови у больных. Сведения о роли печени в развитие эндогенной интоксикации при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) отсутствуют.

Цель исследования – определить содержание олигопептидов в сыворотке крови и их связь со структурно-функциональными параметрами печени у больных с ХМЛ.

Материалы и методы

Обследованы 98 больных 18-63 лет с ХМЛ, из них у 40 в хронической стадии, у 44 – в стадии акселерации, у 14 – бластного криза. Диагноз и стадии гемобластоза устанавливали совместно с гематологами согласно общепринятым критериями на основании картины крови и костного мозга. Во всех случаях проведена комплексная базисная терапия, включающая гливек, гидреа и гормональные препараты в стандартных дозировках. Состояние печени оценивали на основании клинических, инструментальных и биохимических исследований. Содержание олигопептидов в сыворотке крови определено спектро-фотометрически. Аналогичные исследования проведены у 16 практически здоровых лиц(контроль).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

При ХМЛ отмечено повышение олигопептидов в сыворотке крови по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых лиц. Наибольшее накопление олигопептидов в сыворотке крови установлено при давности заболевания менее 1 года ($2,05 \pm 0,22$ г/л; $P < 0,001$). У болеющих более 5 лет оно колеблется в пределах $1,47 \pm 0,29$ г/л ($P < 0,001$). Низкие значения олигопептидов у больных на стадии бластного криза, видимо, связаны с проведением интенсивных лечебных мероприятий, в результате которых происходит вымывание низко- и среднемолекулярных пептидов из кровеносного русла. Кроме того, это может быть обусловлено их депонированием в тканях и как следствие развитие полиорганных поражений, в том числе и печени, основного органа детоксикации.

По данным биохимического анализа сыворотки крови, поражения печени установлены у 62,2 % больных с ХМЛ, из них у 70% в хронической стадии, у 18,2% - в стадии акселерации, у 57,1% - в стадии бластного криза. В стадии бластного криза отмечается развитие цитолитического синдрома, который проявляется резким увеличением активности АЛТ, АСТ и билирубина: соответственно в 3, 3,92 и 1,58 раза по сравнению с таковыми в контроле, в 3,15 , 2,54 и 1,61 раза – у больных в хронической стадии

заболевания). Причем наибольшее повышение этих показателей наблюдается при давности заболевания более 5 лет. Аналогичная закономерность отмечена в повышении билирубина. Показатели, характеризующие выраженность холестаза, изменяются в меньшей степени и приблизительно одинаково во всех стадиях заболевания. Результаты тимоловой пробы, отражающие выраженность мезенхимального воспаления, статистически значимо превышают таковые в контроле во всех стадиях хроническом миелолейкозе, но в большей степени в хронической – в 1,77 раза (в стадии акцелерации – в 1,45 раза, в стадии бластного криза – в 1,25). Наиболее выраженное увеличение показателей тимоловой пробы установлено у больных менее 1 года ($3,76 \pm 0,24$ ед; $P < 0.001$). При длительности заболевания 4-5 лет этот показатель колеблется в пределах $1,90 \pm 0,29$ ед.

Структурно-функциональные нарушения печени у больных с хроническом миелолейкозе обуславливают медленнее биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков. Это может быть следствием как специфической лейкозной инфильтрации печеночной ткани, так и токсического действия химиопрепаратов.

Как показывает анализ функционально-метаболических параметров печени у больных с хроническом миелолейкозе в зависимости от вида химиотерапии уровень олигопептидов достоверно превышает таковой в контроле в 3,54, 3,55 и 2,14 раза получавших соответственно гливек, гидреа и гормоны. Более выраженный цитологический синдром отмечен при назначении гормональной терапии, особенно в стадии бластного криза. Менее значительные явления цитолиза характерны для больных, получавших гливек. Следовательно, цитостатическая терапия усугубляет эндогенной интоксикации у больных с хроническом миелолейкозе вследствие нарушения функционально-метаболических параметров печени.

Выводы

1. У больных с хроническом миелолейкозе развивается эндогенная интоксикация, характеризующаяся накоплением олигопептидов в организме, наиболее значительным хронической стадии и при давности заболевания менее 1 года. В стадиях акцелерации бластного криза, видимо, происходит деполерование олигопептидов в микроциркулятивном русле тканей.
2. Накопление олигопептидов в организме больных с хроническом миелолейкозе обусловлено в основном нарушением структурно-метаболических параметров печени, наиболее выраженным в стадии

бластного криза, о чем свидетельствует высокие показатели, характеризующие проявления цитолитического синдрома.

3. При проведении химиотерапии у больных с хроническом миелолейкозе более выраженные функционально-метаболические нарушения печени и накопление олигопептидов отмечается при использовании гормонов, менее-при применении гливека и гидреа.

Литература

1. Аббасова Афат Гидаят кызы. Поражения печени при программной химиотерапии (м BFM-90) острых лейкозов и неходжинских лимфом у детей. М. 2010.

2. Литвинов А.И. Патогенетические и функциональные аспекты поражения печени при острых и хронических лейкозах и профилактика гепатотоксичности в ходе цитостатической терапии (клинико-экспериментальное исследование). Смоленск. 2012.

3. Смолен А.И. Клиническое значение поражения печени у больных хроническим лимфолейкозом/лимфомой из мелких лимфоцитов. М.,2013.

4. Costea I. et al. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016; 91(8): 1113-1116.

5. Erlach K. C. et al. Lymphome cell apoptosis in the liver induced by distant murine cytomegalovirus infection. J Virol. 2016; 80(10) 4801-4819.

6. Powell N. Et al. Adult T-cell leukemia presenting with acute liver failure. Leuk Res. 2016; 30(10): 1315-1317.

Research Science and Innovation House