

**В. М. Чернова**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Патологія печінки при захворюваннях крові

Висвітлено етіопатогенетичні механізми розвитку uszkodження печінкової тканини при захворюваннях крові. В основі патогенезу uszkodження печінки при лейкозах лежить порушення енергетичного обміну в гепатоцитах, яке призводить до змін проникності клітинних мембран і розвитку мітохондріальних цитопатій. Останні також асоціюються з прийомом антибіотиків тетрациклінового ряду, аналогів нуклеозидів, які використовують для лікування вірусних інфекцій. Клініко-морфологічні вияви токсичних уражень печінки — гепатоцелюлярні, холестатичні та змішані. При гістологічному дослідженні препаратів печінки у більшості пацієнтів спостерігали специфічну лейкоцитарну інфільтрацію печінки недиференційованими клітинами мієлоїдного і лімфоїдного типу. Для стабілізації гомеостазу печінкової паренхіми та активації внутрішньоклітинного обміну речовин у пацієнтів із захворюваннями крові доцільним є застосування гепатопротекторів з різними механізмами дії. Їх використання сприяє пригніченню перекисного окиснення ліпідів і зв'язуванню вільних радикалів, що супроводжується стимуляцією синтезу білка та регенеративно-репаративних процесів.

Ключові слова: печінка, лейкоз, мітохондріальні цитопатії, гепатопротектори.

Печінка — орган факультативного кровотворення, відіграє провідну роль у проміжному обміні, тому залучення цього органа в патологічний процес при гострому лейкозі відбувається практично в усіх випадках та реєструється так само часто, як і ураження кісткового мозку. Ураження печінки при гемобластозах посідають особливе місце, оскільки печінка — це орган, який метаболізує більшість цитостатиків. Крім того, печінка відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу в організмі та в адаптаційних реакціях, що зумовлено її участю в здійсненні метаболічних функцій, підтримці міжорганних і міжсистемних зв'язків [6].

У печінці розташовані поліпотентні клітини, які можуть диференціюватися у ретикулоендотеліальні, мієлоїдні та лімфоїдні клітини, котрі можуть піддаватися злякисному переродженню (лейкоз, лімфома). Це переродження зазвичай поєднується із системним захворюванням і рідко розвивається як первинне захворювання печінки. Знижена гемопоетична активність у кістковому мозку призводить до появи осередків позакістково-мозкового гемопоєзу в печінці. При ретикуло-

ендотеліальних захворюваннях уражуються як печінка, так і інші органи [2].

При захворюваннях крові печінка залучається до патологічного процесу різною мірою. З етіологічних чинників ризику розвитку уражень печінки при захворюваннях крові особливу роль відіграє нераціональна фармакотерапія основного захворювання. Токсичні ураження печінки, зумовлені прийомом лікарських препаратів, становлять собою певну діагностичну складність: іноді на тлі тривалої терапії вони перебігають безсимптомно, в такому разі йдеться про хронічну інтоксикацію, а клініко-морфологічні зміни в печінці можна класифікувати як неспецифічний гепатит [7, 8].

У діагностичному відношенні важливе значення має збільшення в крові активності цитоплазматичних ензимів і, зокрема, трансаміназ. Таким чином, активність ензимів у сироватці крові може бути підвищеною внаслідок не лише загибелі клітин, а і вимивання складових її часток. Це свідчить про те, що дослідження ферментів має важливе значення при вивченні патології печінки.

Ймовірно, важливу інформацію можна отримати лише при одночасному визначенні низки ензимів, які містяться у різних клітинних структурах. Слід ураховувати, що при будь-якому порушенні

енергетичного обміну (спричиненого або запаленням, або токсичною дією лікарських речовин, або гіпоксією) проникність мембран збільшується і ензими починають виходити з клітини в кровоносне русло. Можна вважати, що активність ензимів у сироватці крові є певною мірою кількісним показником ступеня ушкодження паренхіми печінки. Для з'ясування глибини ушкодження печінки потрібно провести дослідження ензимів з різною внутрішньоклітинною локалізацією [3, 4].

Однією з найважливіших проблем у хворих з гемобластозами є ризик інфікування вірусами гепатитів, зумовлений високою частотою застосування гемотрансфузій, особливо у хворих на гострий лейкоз, широким впровадженням методів гравітаційної хірургії (плазмаферезу), частими парентеральними втручаннями. Крім того, у цих хворих формується депресивний стан імуннокомпетентної системи, спричинений основним захворюванням, який підтримується масивним застосуванням цитостатичних препаратів, що може створювати сприятливі умови для реплікації і персистенції вірусу. Особливості ураження печінки у дорослих онкогематологічних хворих, вклад вірусної інфекції та інших чинників у патологічний процес остаточно не з'ясовано, а питання діагностики і лікування цих захворювань не вирішено.

Токсичність препарату може виявлятися вибірково ураженням судин печінки, яке характеризується тромбозами еферентних печінкових венул, центрлобулярними некрозами, порушенням відтоку крові, розвитком цирозу і печінкової недостатності. Вибіркове ураження ендотелію може спричинити застосування циклофосфаміду, азатіоприну, мелфалану, етопозиду. Фіброгенез найчастіше індукують цитостатики (насамперед метотрексат) [5].

Мітохондріальні цитопатії часто асоціюються з прийомом антибіотиків тетрациклінового ряду (доксидиклін, хлортетрациклін, метациклін), аналогів нуклеозидів, які застосовують для лікування вірусних інфекцій (диданозин, зальцитабін, зидовудин).

Медикаментозний гепатит може виявлятися як у першу добу прийому препарату, так і через кілька місяців після початку лікування. Клінічно він характеризується гострим початком з фебрильною лихоманкою, ознобом, поліморфною шкіряною висипкою, свербіжем, артралгією, анорексією та нудотою. У пізній період посилюється жовтяниця шкірних покривів і слизових оболонок, темнішає сеча, збільшуються розміри печінки, виникає її болючість. Часто уражаються інші органи і системи, зокрема нирки, що вияв-

ляється порушеннями їх функції аж до розвитку гострої ниркової недостатності [1].

Клініко-морфологічні вияви токсичних уражень печінки різноманітні. Виділяють три основні групи токсичних уражень печінки: гепатоцелюлярні, холестатичні та змішані. Мішенню токсичного впливу можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки і каналці (холестаза) або синусоїдальні клітини (ендотелій, жировмісні клітини). Токсичні ураження печінки, зокрема ушкодження паренхіми, у вигляді функціональних порушень (індукції мікросомальних ферментів, гіпербілірубінемії) призводять до некрозу або апоптозу.

До інших гепатотоксичних наслідків прийому лікарських препаратів належить формування стеатозу у вигляді гострих жирових змін, стеатогепатиту, холестазу, гранулематозних змін та змін судинної системи печінки (розширення синусоїдного капіляра, пурпурний гепатит, нециротична портальна гіпертензія, обструкція венозного відтоку з печінки, вузликова регенераторна гіперплазія, синдром Бадда—Кіарі), а також пухлини печінки (гемангіома, аденома, гепатоцелюлярна карцинома, холангіокарцинома, гемоангіосаркома тощо) [9].

Значний компенсаторний антитоксичний резерв органа нівелює негативний вплив отруйних речовин. У печінці, яка виконує детоксикаційну функцію, відбувається їх інактивація і зв'язування для подальшої елімінації. Реалізація першої фази залежить від функціональної активності ферментів цитохрому P450. За їх участі відбуваються окиснення, редукція, гідроліз, гідратація і дегалогенізація жиророзчинних токсинів. У другій фазі — кон'югація дезактивованих токсичних молекул шляхом глюкуронізації, ацетилювання, метилювання, зв'язування з амінокислотами і глутатіоном. Однак детоксикаційна здатність значно знижується, якщо вплив шкідливих чинників зазнає пацієнт із захворюванням печінки або особа, яка перехворіла в минулому. Тяжкість перебігу та вираженість симптоматики є дозозалежними ефектами.

Клініко-морфологічна класифікація лікарських токсичних уражень печінки: гострий і хронічний гепатит, реакції гіперчутливості, некроз гепатоцитів III зони, некроз гепатоцитів I зони, мітохондріальні цитопатії, фіброз, ураження судин, каналцевий холестаза, паренхіматозно-каналцевий холестаза, внутрішньопроводковий холестаза, жовчний сладж, склерозуючий холангіт, пухлини печінки.

Морфологічну неоднорідність токсичних уражень печінки і переважну локалізацію некрозів зумовлює метаболічне зонування. За метаболічною активністю гепатоцити неоднорідні. Їх зо-

нування за відмінністю в метаболічних функціях зумовлює селективну чутливість гепатоцитів до різних ушкоджувальних агентів. Так, у клітинах I зони міститься більше мітохондрій, інтенсивніше перебігають окисні процеси, глюконеогенез, синтез холестерину, сечовини і жовчних кислот. У гепатоцитах III зони більш виражені гліколіз, ліпогенез, цитохром P450-залежне гідроксилювання, глюкуронізація ксенобіотиків. Некроз гепатоцитів I зони може бути спричинений токсичною дією препаратів заліза і фосфорорганічних сполук. До речовин, застосування яких потенційно призводить до розвитку некрозу гепатоцитів III зони, належать чотирихлористий вуглець, толуол, трихлористий етилен, гриби роду *Amanita*, парацетамол, саліцилати, кокаїн.

Для хронічного токсичного гепатиту характерний поступовий розвиток захворювання, який розпочинається з диспепсичних скарг, швидко приєднання больового синдрому без ознак холециститу, наявність дискінезії біліарного тракту, помірне збільшення розмірів печінки, порушення функціональної повноцінності печінкових клітин. У виявленні цих порушень вирішальну роль відіграють біохімічні методи дослідження і, зокрема, ензимологічні тести.

Клінічні вияви ураження печінки зазвичай відсутні, проте відзначається легке відхилення від норми біохімічних показників її функції. Встановити діагноз допомагає біопсія печінки. Для встановлення типу клітин або захворювання може знадобитися забарвлення зрізів з використанням моноклональних антитіл. При осередковому ураженні необхідно провести дослідження серії зрізів. Якщо сканування виявляє осередкове ураження, то доцільно застосувати прицільну біопсію печінки.

Рідко первинне захворювання печінки ускладнюється фульмінантною печінковою недостатністю внаслідок витиснення гепатоцитів злоякісними клітинами. Такі випадки описано при гострому лімфобластному лейкозі, неходжкінській лімфомі, монобластній трансформації при хронічному мієлолейкозі і злоякісному гістіоцитозі. Важливо диференціювати ці захворювання від печінкової недостатності внаслідок вірусного або токсичного гепатиту, оскільки при гемобластозі трансплантація печінки протипоказана.

У термінальний період гострого лейкозу інфільтративний характер ураження печінки виражений особливо інтенсивно. Виникають зміни в паренхімі печінки, внутрішньопечінкова обтурація дрібних жовчних ходів з утворенням холестазу. Проте при цьому ураженні жовтяниця розвивається рідко.

Лейкемічна інфільтрація в печінці виникає в ділянках з найменш диференційованою сполучною тканиною, тобто в ділянці глісонової капсули та адвентиції судин. Інтенсивність лейкемічної інфільтрації широко варіює — від незначної, локалізованої в портальному тракті до інфільтративного ураження, яке виникає по ходу міжчасткових полів, і масивного внутрішньочасткового розростання. В окремих ділянках виявляють осередки некрозу з постійним холестазом.

При вивченні патологоанатомічної картини печінки при лейкозі виявлено, що тканина її на розрізі позбавлена правильного малюнка, колір її сіруватий. Іноді скупчення гемоцитобластів і мієлоцитів виявляють у просвітах розширених капілярів. Ці скупчення мають характер лейкемічних стазів. Зазвичай спостерігають певну залежність між їх інтенсивністю та кількістю лейкоцитів у периферичній крові. Фагоцитоз купферівськими клітинами дуже сильно виражений.

Крім описаних змін, у судинній стінці виникають проліферативні і метапластичні процеси субендотеліальних та адвентиціальних клітин, стази і закупорка судин. Морфологічні зміни в паренхімі зумовлюють виникнення крововиливів і посилюють тяжкість функціональних порушень печінки. Залучення до патологічного процесу печінки закономірно призводить до порушення білкового обміну, рідше — пігментного, а також до зниження антитоксичної функції органа.

При гістологічному дослідженні препаратів печінки (матеріал, отриманий під час автопсії) встановлено, що у більшості померлих мала місце специфічна лейкемічна інфільтрація печінки недиференційованими клітинами мієлоїдного і лімфоїдного типу. Найчастіше лейкемічні інфільтрати розташовувалися в перипортальних прошарках. Такі скупчення виявляли також у внутрішньочасткових капілярах і перикапілярних прошарках — між печінковими балками. Характерно, що лише у половини хворих на лейкоз лейкемічна інфільтрація печінки (за гістологічними даними) корелювала з вираженістю гепатомегалії.

При лікуванні гострого лейкозу препарати, які застосовують для цитотоксичного впливу на метаблазовані елементи, іноді спричиняють серйозні ускладнення як з боку гемопоетичних органів, так і з боку серця, нирок, печінки та інших систем.

У віддалений період клініко-гематологічної ремісії порушення функціонально-морфологічного стану печінки визначають у 100% хворих. Це є результатом дії на печінку багатьох різноспрямованих чинників — токсичного впливу хіміотерапії, ураження паренхіми печінки внаслідок власне онкологічного процесу, а також вірус-

ної інфекції, яка розвивається в осіб з глибокою імуносупресією. Частота виявлення маркерів вірусів гепатиту В і С у хворих на гемобластози у віддалений період лікування є високою – 70%. Значній поширеності вірусних гепатитів В і С у осіб з онкогематологічними захворюваннями сприяє висока частота парентеральних втручань і масивне гемотрансфузійне навантаження.

Результати багатьох досліджень дають змогу встановити особливості ураження печінки у хворих з гемобластозами у віддалений період клініко-гематологічної ремісії: неяскрава клінічна симптоматика, завуальована великою кількістю скарг з боку інших органів і систем, значно швидший розвиток фіброзних змін аж до розвитку цирозу печінки, при слабко вираженій морфологічній активності процесу, висока частота вірусних уражень (гепатитів В і С), труднощі щодо виявлення маркерів вірусних гепатитів у гострий період захворювання у зв'язку з пізньою появою противірусних антигін, велика інформативність методу полімеразної ланцюгової реакції (виявлення генетичного матеріалу вірусу) порівняно з імунферментною діагностикою. Ці особливості обґрунтовують необхідність якомога раннього початку адекватної дезінтоксикаційної, метаболічної, противірусної терапії у цієї категорії хворих як на етапі активної поліхіміотерапії, так і у віддалені терміни лікування. Безумовно, препаратами вибору у хворих з гемобластозами, інфікованих вірусами гепатиту, є α -інтерферони, які мають як противірусну, так і антипроліферативну та імуномодулювальну дію.

Гострі і хронічні відхилення функціональних печінкових проб можуть бути наслідком лікування основного захворювання, тому необхідно переглядати призначені препарати. Використання агресивнішої хіміотерапії підвищує ризик гепатотоксичних лікарських реакцій. Гепатит у хворих з імунodefіцитом зазвичай характеризується м'яким перебігом. Вірус гепатиту В здатний реактивуватися на тлі цитостатичної або імунодепресивної терапії, після припинення якої може розвинути епізод, подібний до фульмінантного гепатиту. Вважають, що це зумовлено ефектом «рикошету» на тлі відновлення функції імунної системи і загибелі великої кількості гепатоцитів, які містять вірус.

При мієлолейкозі печінка збільшена, має гладеньку поверхню і щільну консистенцію; на розрізі візуалізуються маленькі бліді вузли. При мікроскопічному дослідженні виявляють інфільтрацію портальних трактів та синусоїдів незрілими і зрілими клітинами мієлоїдного ряду. Незрілі клітини розташовуються зовні стінки синусоїдів. Розширення портальних трактів від-

бувається внаслідок інфільтрації мієлоцитами і поліморфноядерними лейкоцитами (нейтрофілами та еозинофілами). Тяжі печінкових клітин стиснені лейкоцитами скупченнями. Мікроскопічно лейкоцитарна інфільтрація виявляється лише в портальних трактах, які в нормі є ділянками локалізації лімфоїдної тканини в печінці. Портальні тракти розширені, містять зрілі і незрілі клітини лімфоїдного ряду. Синусоїди не уражуються. Печінкові клітини не змінені.

При волосатоклітинному лейкозі залучається печінка, проте специфічні клінічні і біохімічні ознаки її ураження спостерігають рідко. Гістологічне дослідження виявляє інфільтрацію синусоїдів і портальних трактів мононуклеарними світлимими клітинами із застоєм у синусоїдах та їх чіткочисними змінами.

Виділяють специфічні і неспецифічні зміни печінки при лейкозі. До неспецифічних змін належать атрофія та некробіоз печінкових клітин, причинами яких є гіпоксія, стиснення клітин і токсична дія хіміопрепаратів. Специфічні зміни зумовлені лейкоцитами (чи іншими) інфільтратами в сполучній тканині, у відростках глісонової капсули та адвентиції судин, які так само, як пухлинна тканина, спричиняють руйнування строми органа. Ураження печінкової паренхіми у гематологічних хворих настільки велике, що розвиток жовтяниці вважається закономірним. Під час прогресування основного захворювання та особливо в термінальній стадії, коли перебіг передбачуваного вірусного гепатиту не має тенденції до зворотного розвитку, виявити природу жовтяниці складно. Також багато функціональних проб печінки втрачають диференційно-діагностичне значення. Є вказівки на те, що частота і ступінь білірубінемії збільшуються разом з прогресуванням основного захворювання. Осадкові проби також не можуть бути переконливим діагностичним критерієм, оскільки при лейкозі, ретикулозах, мієломній хворобі та інших захворюваннях відбуваються значні білкові зміни. Що стосується гіперферментемії, то дослідники відзначають лише помірне підвищення рівня амінотрансфераз у гематологічних хворих.

Збільшення розмірів печінки і селезінки характерне для більшості захворювань крові та кровотворних органів. Остаточний діагноз більшості клінічних форм цих захворювань можна встановити лише після дослідження мазків крові та кісткового мозку. Хоча пропозиція деяких учених класифікувати захворювання крові за морфологічним принципом (на мієлопроліферативні та лімфопрولیферативні) є логічною, проте це неприйнятно для клініциста, який форму-

лює попередній діагноз біля ліжка хворого на підставі результатів клінічного дослідження.

Гепатомегалія при гострому лейкозі не належить до постійних ознак захворювання. При збільшенні розмірів печінки і селезінки край цих органів є зазвичай м'яким і безболісним. Помірне збільшення розміру селезінки частіше спостерігається при лімфолейкозі, ніж при мієлолейкозі. Значно збільшена селезінка зі щільним заокругленим краєм у хворого з переважанням у крові мієлобластів характерна для загострення мієлолейкозу, який має хронічний перебіг.

Гострий лейкоз починається найчастіше (приблизно у 60 % випадків) як анемія, зумовлена пригніченням еритропоезу. Значно рідше захворювання розпочинається як гостра респіраторна інфекція, яка незабаром ускладнюється ангіною, або як пурпура, зумовлена тромбоцитопенією. Іноді гострий лейкоз, розпочинаючись з лихоманки, болю у кістках і суглобах, може бути помилково прийнятий за ревматизм. Біль у кістках і суглобах пояснюється інфільтрацією лейкоємодною тканиною синовіальних оболонок. Зазначені захворювання легко відрізнити від гострого лейкозу за результатами дослідження периферичної крові або кісткового мозку.

Печінка при хронічному мієлолейкозі зазвичай збільшена, але рідко досягає великих розмірів. У клінічній картині домінує збільшення селезінки, яка є щільною і безболісною. Поступово збільшуючись у розмірі, вона нерідко охоплює всю ліву половину черевної порожнини. Іноді спостерігається помірне збільшення лімфатичних вузлів. Захворювання починається непомітно, і коли хворий уперше звертається до лікаря, у нього виявляють спленомегалію і гепатомегалію. Збільшення розміру селезінки може бути виявлене випадково при огляді хворого під час диспансеризації або з приводу іншого захворювання. Іноді хворі на хронічний мієлолейкоз зазвичай звертаються до лікаря зі скаргами на відчуття тяжкості в лівому підбер'ї, на пізніших стадіях захворювання виявляється іноді «неправильною» лихоманкою.

В основі захворювань крові лежить нестримно прогресуюча проліферація мієлоїдного паростка кісткового мозку у поєднанні з утворенням осередків екстремедулярного кровотворення і лейкоємодних інфільтратів у різних органах. У 70—95 % випадків хронічного мієлолейкозу при цитогенетичному аналізі вдається виявити філадельфійську хромосому. У крові завжди виявляється підвищений вміст вітаміну B_{12} і сечової кислоти. Кількість лейкоцитів у крові різко збільшується і може становити від 3 до 105 в 1 мкл. У мазках виявляють незрілі форми грану-

лоцитів (юні, мієлоцити, невелику кількість промієлобластів і мієлобластів), дещо збільшену кількість базофілів та еозинофілів. Кількість тромбоцитів у розгорнутій стадії захворювання може бути збільшена, в термінальній — зазвичай зменшена. У пунктатах кісткового мозку виявляють мієлоїдну гіперплазію.

Перехід у термінальну стадію можна визначити за збільшенням розміру селезінки, появою анемії, тромбоцитопенії і пурпури, збільшенням кількості базофілів у крові, появою ніби безпричинної лихоманки. Наростання кількості бластів у крові і кістковому мозку, зазвичай впродовж кількох місяців. Хворі помирають від наростаючої анемії, геморагії, приєднання інфекції, часто грибової.

Хронічний мієлолейкоз найважче відрізнити від доброякісного сублейкемічного мієлозу (мієлофіброз, остеомієлосклероз), який також характеризується спленомегалією, анемією, наявністю в крові нормобластів, юних форм гранулоцитів й утворенням осередків кровотворення в печінці, селезінці та деяких інших органах. Відсутність філадельфійської хромосоми у хворих на мієлофіброз дає змогу диференціювати останній від хронічного мієлолейкозу.

Мієлофіброз дебютує зазвичай в осіб літнього віку. Клінічні вияви його впродовж тривалого часу можуть нагадувати хронічний мієлоз. Лихоманка, спленомегалія, шлунково-кишкові кровотечі та анемія з'являються на пізній стадії захворювання. Іноді хворі спостерігають різкий біль у кінцівках, тромбози вен з повторними емболіями судин легень, правощлуночкову недостатність з набряками та асцитом.

Хронічний лімфолейкоз дебютує або збільшенням лімфатичних вузлів, або збільшенням кількості лейкоцитів. Першими зазвичай уражуються лімфатичні вузли шиї. Рідше захворювання розпочинається зі збільшення лімфатичних вузлів середостіння. До ураження лімфатичних вузлів іноді приєднується запалення слізних і слизових залоз (синдром Микуліча). Кількість лейкоцитів — від 15 до 105 в 1 мкл. Лімфоцитоз виявляється зазвичай задовго до появи перших суб'єктивних порушень здоров'я. Особливо характерне збільшення кількості малих лімфоцитів.

Діагноз хронічного лімфолейкозу належить до нескладних, оскільки головні його ознаки (лімфаденопатія, лімфоцитоз) легко виявити при об'єктивному обстеженні хворого. Остаточний діагноз устанавлюють за результатами дослідження кісткового мозку, хоча деякі клініцисти вважають, що в цьому часто немає потреби. Збільшення розмірів печінки і селезінки спостерігається майже в кожному випадку хронічного лімфолейкозу.

На жаль, гепатомегалія і спленомегалія (як і анемія) належать до пізніх виявів захворювання.

Терміном «лейкемічний ретикулоендотеліоз» раніше позначали рідкісну форму хронічного лімфолейкозу — волосатоклітинний лейкоз. Захворювання дебютує найчастіше в молодшому віці, ніж хронічний лімфолейкоз. Основна ознака захворювання — спленомегалія і наявність у крові та кістковому мозку характерних клітин, які відрізняються від лімфоцитів за будовою ядерного хроматину і наявністю ворсинчастих виростів цитоплазми. Лейкопенія, зокрема нейтропенія, трапляється майже в кожному випадку.

Коли лейкопенія стає дуже вираженою, захворювання ускладнюється інфекцією. Прогресування захворювання призводить до розвитку анемії і тромбоцитопенії. Рідко спостерігається помірна лімфаденопатія. Тривалість життя — 3—5 років (після спленектомії). Остаточний діагноз встановлюють на підставі виявлення в лімфатичних клітинах кислої фосфатази, стійкої до тартарової кислоти.

Коли тканина печінки стає щільною і дуже щільною, крихітні гілочки ворітної вени перетискаються, тому тиск у них, у більших гілках, ворітній та селезінковій вені, різко зростає, що призводить до набряку і збільшення розмірів як печінки, так і селезінки.

Залучення до процесу одночасно печінки і селезінки пояснюється їх тісним функціональним взаємозв'язком із системою ворітної вени, спільністю іннервації і шляхів лімфовідтоку, а також належністю до єдиної системи мононуклеарних фагоцитів. Ця система — фізіологічна захисна, має здатність поглинати і перетравлювати сторонній матеріал. Клітини, які входять до складу системи, мають загальне походження, характеризуються морфологічною і функціональною схожістю і присутні в усіх тканинах організму.

Гепатолієнальний синдром при захворюваннях крові залежно від основного захворювання поєднується зі слабкістю, погіршенням здоров'я, блідістю або іктеричністю шкіри, геморагічним синдромом, лихоманкою, системним або регіонарним збільшенням лімфатичних вузлів, змінами властивостей еритроцитів. При гострому лейкозі селезінка мало збільшена. При хронічному мієлолейкозі вона має величезні розміри, причому спленомегалія переважає збільшенню розмірів печінки. При хронічному лімфолейкозі печінка збільшується раніше, ніж селезінка.

Важливу роль у діагностиці уражень печінки при захворюваннях крові відіграє ретельне дослідження крові, зокрема біохімічне, яке дає змогу оцінити стан функції печінки, визначити

вміст заліза в сироватці крові та інші показники. Для діагностики інфекційних і паразитарних захворювань використовують імунологічні та серологічні дослідження. Інструментальні дослідження зазвичай розпочинають з ехографії печінки, жовчного міхура, селезінки, судин черевної порожнини, внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток, проводять сканування печінки і селезінки, комп'ютерну томографію. Ці дослідження дають змогу уточнити справжні розміри печінки і селезінки, диференціювати вогнищеві та дифузні ураження печінки.

За потреби проводять рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, лапароскопію та пункційну біопсію печінки і селезінки (остання має важливе значення в діагностиці хвороб накопичення), досліджують пунктати кісткового мозку і лімфатичних вузлів.

Біохімічні функціональні проби печінки використовують для оцінки функціонального стану печінки та диференційної діагностики її ураження. Так, визначення рівня білірубину дає змогу оцінити поглинальну, метаболічну (кон'югація) та екскреторну функції печінки. Кон'юговану фракцію (пряму) відрізняють від некон'югованої за допомогою біохімічного дослідження. Амінотрансферази (аспартатамінотрансфераза та аланінамінотрансфераза) — чутливі індикатори цілісності клітин печінки, різке збільшення їх вмісту відбувається при некрозі клітин печінки (вірусний гепатит, токсичне ураження печінки, гостра обструкція печінкових вен). Активність амінотрансфераз слабо корелює з тяжкістю захворювання. При хворобах крові спостерігається відхилення від норми вмісту амінотрансфераз. Підвищення рівня аланінамінотрансферази більш специфічне для ураження печінки. Лактатдегідрогеназа — менш специфічний показник цілісності печінкових клітин, малоцінний для діагностики уражень печінки. Лужна фосфатаза — чутливий показник холестази, обструкції жовчних шляхів (її вміст підвищується швидше, ніж рівень білірубину в сироватці) та інфільтрації печінки. Підвищення цього показника спостерігається у разі холестатичного ураження печінки при гемобластозах. Специфічність лужної фосфатази невисока через її наявність в інших тканинах. Гамма-глутамілтрансфераза корелює з активністю сироваткової лужної фосфатази, високочутлива при ураженні гепатобіліарної системи (її активність підвищена). При активній фазі гострого лейкозу вміст вільної і зв'язаної фракцій білірубину — в межах фізіологічної норми, лише у деяких хворих у фазі загострення відзначають збільшення вмісту загального білірубину з переважанням вільної

його фракції. Протромбіновий час — показник активності низки факторів зсідання крові (II, VII, IX, X). Його подовження свідчить про дефіцит або зниження активності цих факторів. Оскільки всі фактори зсідання крові, окрім VIII, синтезуються в печінці, при великому некрозі печінки (гепатит, цироз) швидко виникає їх дефіцит. Це виявляється зменшенням протромбінового часу. Зниження вмісту альбуміну в сироватці крові є наслідком зменшення його синтезу в печінці (ураження її паренхіми) або надмірної втрати із сечею або калом. У хворих із хронічними захворюваннями печінки рівень гіпоальбумінемії відповідає ступеню вираженості печінкової дисфункції. Значні порушення білково-синтетичної функції печінки, які характеризуються зниженням вмісту альбуміну, збільшення рівня α -глобулінів і зменшенням величини протромбінового індексу виявляються в термінальній фазі захворювання.

Загальні принципи лікування уражень печінки при гемобластозах — детоксикація, замісна терапія, призначення гепатопротекторів. Основними методами детоксикації організму є плазмаферез, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, гемо- та ентеросорбція, переливання плазмозамінних розчинів, форсований діурез (застосовують за показаннями залежно від ступеня вираженості печінкової недостатності).

При токсичному ураженні печінки фармакологічний вплив спрямовано на відновлення порушених обмінних процесів у печінці, збагачення глікогеном і зворотний розвиток жирової дистрофії. У легких випадках захворювання медикаментозну терапію можна не застосовувати (самоусунення етіологічного чинника вже є засобом етіопатогенетичного лікування). Необхідно виключити тяжку фізичну працю, інтенсивну інсоляцію.

У центрі медикаментозної терапії на всіх етапах і при всіх формах токсичного ураження печінки застосовують гепатопротекторні препарати, які стабілізують гомеостаз печінкової паренхіми, активізують внутрішньоклітинний обмін речовин і роботу ферментних систем печінки, пригнічують перекисне окиснення ліпідів та руйнування клітинних мембран, зв'язують вільні радикали, стимулюють синтез білка і регенеративно-репаративні процеси.

Застосування есенціальних фосфоліпідів, які є основним компонентом клітинних мембран, відновлює їх цілісність. Це сприяє нормалізації функції мембран, підвищенню їх плинності, активації мембранних ферментів, збільшенню синтезу ендогенних фосфоліпідів, зменшенню активності цитохрому P450 2E1 і зворотному розвитку жирової дистрофії.

З рослинних гепатопротекторів найчастіше використовують препарати, отримані з плодів розторопші плямистої, яка містить силімарин — суміш флавоноїдів (силібініну, силідіаніну і силікрістину). Механізм дії силімарину зумовлений антиоксидантним, мембраностабілізуючим, антигепатотоксичним ефектами. Він має здатність пригнічувати оксидативний стрес, трансформуючи вільні радикали в печінці в менш токсичні сполуки. В мембранах гепатоцитів силімарин стабілізує клітинні мембрани. Антигепатотоксична дія силімарину зумовлена його здатністю конкурентно зв'язуватися з рецепторами до відповідних токсинів у мембранах гепатоцитів. Відомі також імуномодулювальний, протизапальний, регенераторний ефекти силімарину. Силібінін — один з основних активних компонентів силімарину. Ця речовина стимулює синтетичні процеси в клітинах печінки, завдяки чому прискорюється регенерація її клітин. «Карсил» — універсальний гепатопротектор, оскільки він не має жовчогінної і холеспазмолітичної дії. Препарат можна успішно застосовувати на тлі антибіотикотерапії (препарати з жовчогінною дією зменшують час наявності в організмі засобів, які елімінуються в печінці, та знижують їх ефективність). Нова форма «Карсил форте» містить силімарин у вищій дозі.

При токсичних ураженнях печінки, які супроводжуються холестазом, доцільно призначати препарати урсодезоксихолевої кислоти, які сприяють зменшенню в ентерогепатичній циркуляції вмісту гідрофобних жовчних кислот (запобігаючи їх токсичному впливу на мембрани гепатоцитів та епітелій жовчних проток), а також знижують активність автоімунного процесу («Урсофальк», «Урсосан», «Урсолізин», «Урсохол», «Холудексан»). Препарати застосовують у дозі 10–15 мг/кг маси тіла для зменшення холестаза, надалі показане тривале лікування в підтримуючих дозах.

Крім того, при холестазі з хорошим клінічним ефектом може бути застосований «Гептрал». Середньодобова доза становить 1600 мг, оскільки ефект є дозозалежним, у деяких тяжких випадках допустима доза 3200 мг/добу.

При лікуванні токсичних уражень печінки патогенетично обґрунтованим є призначення препаратів амінокислот — основного структурного матеріалу для синтезу білків клітинних мембран, рецепторів, ферментів, пептидних гормонів та інших біологічно активних сполук. Оптимально збалансованим за амінокислотним складом і кількісним співвідношенням компонентів препаратом є «Бетаргін» — комбінація натуральних компонентів аргініну і бетаїну у вигляді роз-

чину для внутрішнього застосування в ампулах по 10 мл. Аргінін — умовно незамінна амінокислота, яка бере участь у процесі ядерного і цитоплазматичного біосинтезу, відіграє важливу роль у підтримці азотистого балансу, виведенні надлишкового азоту, регуляції імунологічних реакцій. Завдяки участі аргініну в нейтралізації аміаку підвищується детоксикаційна функція печінки, зменшується накопичення метаболітів препаратів у печінці, а завдяки участі в синтезі АТФ накопичується енергія в тканинах, посилюється регенерація печінки. Крім того, аргінін є основним субстратом або попередником оксиду азоту — потужного ендogenous вазодилатора, тому аргінін має антиоксидантну дію, поліпшує мікроциркуляцію і збільшує порталний кровоплин, прискорює виведення кінцевих токсинів.

При трансформації токсичного гепатиту у цироз печінки, окрім гепатопротекторної терапії, призначають діуретики: спочатку у мінімальній дозі, яка дає найменші побічні ефекти. Другий важливий принцип лікування асцити — забезпечення повільного наростання діурезу, що запобігає втраті великої кількості калію та інших життєво важливих метаболітів. За відсутності діурезу хворому призначають спіронолактон у дозі 150–200 мг/добу, через 7–10 днів дозу знижують до 100–150 мг/добу з подальшим застосуванням підтримувальних доз (75–100 мг/добу) протягом кількох місяців або років. Хворим з респіраторним алкалозом та метаболічним ацидозом зазвичай при декомпенсованому цирозі з вираженою печінково-клітинною недостатністю призначають менші дози антагоністів альдостерону, починаючи з 60–75 мг/добу з урахуванням функціонального стану печінки. Відсутність ефекту при застосуванні калійзберігальних діуретичних препаратів є показанням до призначення препаратів тіазидового ряду (фуросеміду) в дозі 40 мг/добу. Препарат призначають через день або 2 дні поспіль з наступною 3–4-добовою перервою. Прийом фуросеміду поєднують зі спіронолактоном у дозі 100 мг/добу або хлоридом калію в дозі 4–6 г/добу. Після досягнення вираженого діуретичного ефекту і зникнення асцити переходять на спіронолактон у підтримувальній

дозі 75 мг/добу і фуросемід у дозі 40–20 мг 1 раз на 10–14 днів. Триамтерен доцільно призначати при метаболічному алкалозі, спричиненому іншими діуретиками. Якщо діурез нижче за оптимальний, то дозу салуретиків підвищують або призначають більш сильні або інші препарати з тих же груп. Наприклад, «Тріампур композитум» у таблетках, які містять 25 мг триамтерену з калійзберігальною властивістю та 12,5 мг дихлотіазиду — сильного салуретика.

Комбінована терапія асцити передбачає застосування препаратів, які поліпшують обмін печінкових клітин, і внутрішньовенне введення білкових препаратів. У клінічній практиці краще застосовувати концентровану плазму і 20% розчин альбуміну. Терапія білковими препаратами сприяє підвищенню вмісту альбуміну та колоїдно-осмотичного тиску плазми. Разова доза концентрованої плазми — 200 мл, курс — 3–4 переливання. Отриманий з донорської або плацентарної крові 20% розчин альбуміну вводять у разовій дозі 100 мл, курс — 4–5 переливань. Ще одним напрямом у терапії асцити є корекція порталної гіпертензії. Для цього рекомендують використовувати засоби, які впливають на її функціональний компонент і механізми системної реалізації із залученням центральної гемодинаміки. Препаратами, котрі впливають на функціональний компонент порталної гіпертензії, є неспецифічні β-адреноблокатори та антагоністи альдостерону як нейрогуморальні модулятори. До засобів, які знижують системні вияви порталної гіпертензії, належать інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Таким чином, ушкодження печінки, які супроводжують захворювання крові, необхідно своєчасно діагностувати. Для стабілізації гомеостазу печінкової паренхіми та активації внутрішньоклітинного обміну речовин доцільне призначення гепатопротекторів з різними механізмами дії. Їх застосування сприяє пригніченню перекисного окиснення ліпідів та зв'язуванню вільних радикалів, що супроводжується стимуляцією синтезу білка і регенеративно-репаративних процесів.

Конфлікт сторін відсутній.

Список літератури

1. Авзалетдинов Б.К. Особенности биоценоза кишечника при острых лейкозах у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Уфа, 2004. — 119 с.
2. Домникова Н.П., Непомнящих Г.И., Мезенцева Г.А., Тетерева Н.В. Патоморфология и клинические особенности поражения печени при гемобластозах // Сиб. журн. гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 16. — С. 189–191.

3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Пер. с англ.; под ред. А.Г. Гилмана. — М.: Практика, 2006. — С. 1268–1284.

4. Луцкая И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа // Мед. новости. — 2008. — № 5. — С. 24—32.
5. Николаенко-Камышова Т.П. Об особенностях формирования миелофиброза при миелопролиферативных новообразованиях // Онкология. — Т. 16, № 4. — 2014. — С. 257—261.
6. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Агеева Т.А., Солдатова Г.С. Особенности поражения печени у больных гемобластомами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии. — Новосибирск, 2006.
7. Тетерина Н.В. Патоморфологическое и клиническое исследование печени при лимфопролиферативных заболеваниях и острых лейкозах: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Новосибирск. — 136 с. // Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat. — Режим доступа: [http://www.dissercat.com/content/patomorfologicheskoe-i-klinicheskoe-issledovanie-pecheni-pri-limfoproliferativnykh-zabolevan#ixzz3aZ4lb4hn](http://www.dissercat.com/content/patomorfologicheskoe-i-klinicheskoe-issledovanie-pecheni-pri-limfoproliferativnykh-zabolevan).
8. Шамаева Г.В. Клинико-морфологические особенности состояния желудка у больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Новосибирск, 2004 // Мед. дис. — Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-morfologicheskoe-sostoyanie-zheludka-ubolnyh-nehodzhkinskimi-limfomami#ixzz3aZGabPWG>.
9. Imanishi H., Okamura N., Yagi M. et al. Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of metho-trexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma // J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 52 (2). — P. 166—171.
10. Robazzi T. C., Silva L. R., Mendonca N., Barreto J. H. Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemia in children and adolescents // Acta Gastroenterol. Latinoam. — 2008. — Vol. 38 (2). — P. 126—132.

В. М. Чернова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Патология печени при заболеваниях крови

Освещены этиопатогенетические механизмы развития повреждения печеночной ткани при заболеваниях крови. В основе патогенеза повреждения печени при лейкозах лежит нарушение энергетического обмена в гепатоцитах, которое приводит к изменению проницаемости клеточных мембран и развитию митохондриальной цитопатии. Последние также ассоциируются с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда, аналогов нуклеозидов, которые используют для лечения вирусных инфекций. Клинико-морфологические проявления токсических поражений печени — гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. При гистологическом исследовании препаратов печени у большинства пациентов наблюдали специфическую лейкоэмическую инфильтрацию печени недифференцированными клетками миелоидного и лимфоидного типа. Для стабилизации гомеостаза печеночной паренхимы и активации внутриклеточного обмена веществ у пациентов с заболеваниями крови целесообразно применение гепатопротекторов с разными механизмами действия. Их использование способствует угнетению перекисного окисления липидов и связыванию свободных радикалов, что сопровождается стимуляцией синтеза белка и регенеративно-репаративных процессов.

Ключевые слова: печень, лейкоз, митохондриальные цитопатии, гепатопротекторы.

V. M. Chernova

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Liver pathology in patients with blood diseases

The article outlines the pathogenetic mechanisms of development of liver tissue damage at the blood diseases. The basis of the pathogenesis of liver damage at leukemia lies in the disorders of energy metabolism in hepatocytes, resulting in the changes of cellular membranes' permeability and hence development of the mitochondrial cytopathy. The latter associated with the administration of the tetracycline antibiotics, analogues of nucleosides, that are used for the treatment of viral infections. The clinical and morphological manifestations of toxic liver damage include the hepatocellular, cholestatic and mixed ones. The histological research of liver preparations in most cases show specific leukemia infiltration of liver was the undifferentiated cages of myeloid and lymphoid type. The use of hepatoprotectors with different mechanisms of action is advisable for stabilization of the homeostasis of the liver parenchyma and activation of the intracellular metabolisms in patients with the blood diseases. Their application promotes the oppression of the lipid peroxidation and binding of free radicals that accompanied with the stimulation of protein synthesis and regenerative-reparative processes.

Key words: liver, leucosis, mitochondrial cytopathy, hepatoprotectors.

Контактна інформація

Чернова Валентина Михайлівна, к. мед. н., ст. наук. співр.
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел. (57) 373-90-59

Стаття надійшла до редакції 1 квітня 2016 р.