

## Результати дослідження стану печінки у хворих на мієломну хворобу

Н.І.Костюкова, С.В.Видиборець

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (ректор — член-кор. НАМН України професор Ю.В.Вороненко), Київський центр трансплантації кісткового мозку (головний лікар — В.І.Хоменко) Київ, Україна

У статті викладені результати дослідження стану печінки у хворих на множинну мієлому. Зроблено висновок, що її структурні та функціональні порушення залежать від стадії пухлинного процесу при множинній мієломі і пояснюються інфільтрацією органа патологічними білками та пухлинними клітинами. Додатковим фактором, який посилює дані зміни і призводить до фіброзу паренхіми печінки, є токсичний вплив хіміотерапевтичних препаратів у процесі лікування.

**Ключові слова:** множинна мієлома, печінка, діагностика.

### Вступ

Множинна мієлома (ММ) є пухлиною із групи імуноглобулінсекретуючих лімфом. Це злоякісне лімфопроліферативне захворювання з В-лімфоцитів (плазматичних клітин), що характеризується проліферацією і акумуляцією плазматичних клітин головним чином у кістковому мозку та надмірною продукцією моноклональних імуноглобулінів, які виявляють у плазмі крові та сечі, деструктивним ураженням скелета, розвитком ниркової недостатності, гіперкальціємії та анемії [1-2]. ММ зустрічається із частотою, що становить 1% від усіх онкологічних і 14% від онкогематологічних захворювань. В Україні впродовж останніх років захворюваність на ММ становить 2,4 випадка на 100 тис. населення. Згідно з даними МОЗ України, станом на 01.01.2010 р. зареєстровано 2629 пацієнтів із ММ [4].

За даними статистики, в Україні за останні десять років кількість онкологічних хворих виросла на 25%, загальна численність населення скоротилася на 4 млн осіб і станом на 01.01.2010 р. становила 45 млн 782 тис. 600 мешканців, а захворюваність на онкологічні захворювання щорічно стабільно зростає на 2,6-3%, не є виключенням і ситуація із ММ [3].

Ураження печінки, яке супроводжує ММ, насамперед обумовлене плазматичною інфільтрацією, токсичним ушкодженням паренхіми печінки цитостатичними препаратами і формуванням токсичного гепатиту [5-6]. Уш-

кодження печінки, що виникають у результаті прийому медикаментів, є однією з актуальних проблем фармакотерапії. Засоби протипухлинної хіміотерапії (ХТ) займають позиції лідерів за частотою і тяжкістю гепатотоксичних реакцій. Хоча усі лікарі добре поінформовані щодо можливості розвитку гепатотоксичних реакцій на ХТ, у клінічній практиці даний діагноз формується не виправдано рідко [1-2, 6]. Зміни функціонального стану печінки у хворих на ММ не знаходять повного відображення у роботах науковців, що і спонукало нас до узагальнення даних літератури із цього питання та проведення власних досліджень.

Метою дослідження було систематизувати дані літератури щодо уражень печінки у хворих на множинну мієлому на різних стадіях пухлинної прогресії даного захворювання та комплексне дослідження її функціонального стану.

### Матеріали та методи дослідження

Діагноз ММ верифікували на підставі клінічної картини, комплексного гематологічного дослідження периферичної крові, стерильної пункції з наступним дослідженням мієлограми, трепанобіопсії з наступним гістологічним дослідженням, комплексу допоміжних методів дослідження. Обстежені нами хворі на ММ були розподілені згідно з класифікацією студіювання ММ за В.Durie, S.Salmon (1975) наступним чином. 1 групу склали 43 хворі з ІА і ІІА стадія-

ми перебігу ММ. Середній вік —  $56 \pm 4,6$  року. 2 групу склали 55 осіб із IIIA стадією захворювання віком  $58 \pm 6,5$  року. До 3 групи обстежених ввійшли 25 пацієнтів із ММ, у яких на момент встановлення діагнозу вже мали місце мієломна нефропатія і хронічна ниркова недостатність (ХНН). Середній вік хворих у 3 групі обстежених становив  $57 \pm 6,6$  року. Контрольну групу склали 29 практично здорових осіб.

Статистичну значимість відмінностей величин, що порівнювалися, визначали на підставі критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Відмінності між середніми величинами вважали статистично значимими при  $p < 0,05$ . Статистичну комп'ютерну обробку проводили із застосуванням програм STATISTICA 6.0 і Microsoft Office Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

При первинному обстеженні хворих у 11 (25,58%) пацієнтів 1 групи нам вдалось виявити помірно збільшення розмірів печінки, у той же час у 22 (40,0%) хворих 2 групи та у 18 (72,0%) хворих 3 групи виявили суттєве її збільшення.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки проведено усім хворим, яких ми спостерігали. За даними досліджень, в усіх хворих ліва частка печінки візуалізувалась у вигляді трикутника, основа якого на екрані монітора знаходилась зліва. У переважній більшості хворих 1 групи (32 пацієнти — 74,42%) виявляли однорідну паренхіму печінки, яка добре проводила звук, містила невелику кількість ехоструктур дрібного і середнього розміру, поява яких обумовлена наявністю судин, зв'язок, жовчних протоків. Зазвичай внутрішньопечінкові протоки не візуалізувалися, за винятком ділянки воріт, де відбувається злиття міліарних протоків. Візуалізувалися внутрішньопечінкові судини, які розміщуються у вигляді віяла, часто мали U-подібну форму і з'єднувалися в місці впадіння їх у нижню порожнисту вену. Діаметр її міг змінюватися при диханні хворого, але в усіх пацієнтів не перевищував 15 мм. Жовчний міхур при подовжньому усіченні мав вигляд чітко контрольованого, вільного від внутрішніх структур, ехонегативного утворення грушоподібної або циліндричної форми. Довжина його коливалась від 6,0 см до 12,0 см, а ширина — від 2,5 см до 4,0 см. Стінки жовчного міхура локалізувалися у вигляді ехонегативної облямівки, що обмежувала заповнену рідиною порожнину. У 12 (27,91%) обстежених нами хворих 1 групи товщина стінки не перевищувала 3 мм, що було варіантом норми, а у 31

(72,09%) хворого відмічали потовщення стінок жовчного міхура понад 4 мм і більше, що поєднувалося із їх ущільненням, з них у 9 (29,03%) осіб спостерігали перегин стінки. Означені зміни свідчили про наявність хронічного запального процесу жовчного міхура. Загальний жовчний проток у всіх обстежених 1 групи розміщувався попереду ворітної вени, його внутрішній діаметр становив від 4 мм до 6 мм, що розцінювали як нормальне значення.

У 22 (40,0%) пацієнтів 2 групи при УЗД-дослідженні виявляли чітко збільшення розмірів як правої (товщина паренхіми від 15,1 см до 19,0 см), так і лівої (товщина паренхіми від 4,9 см до 6,8 см) частки печінки. На монограмах чітко простежували ділянки печінкової тканини різної відображувальної здатності. Жовчний міхур у 27 (49,09%) пацієнтів був змінений, виявляли зменшення його розмірів, у порожнині виявляли септальні переділки. Товщина стінки жовчного міхура в середньому в групі становила  $5,0 \pm 0,34$  мм. Виявлені зміни не співвідносилися з імуногістохімічними варіантами захворювання.

У 18 (72%) пацієнтів 3 групи спостерігали виражені зміни ехоструктури печінки. Це дозволило нам висловити припущення, що при прогресуванні ММ, незалежно від імуногістохімічного варіанта захворювання, зростає вірогідність структурних порушень печінки, що, без сумніву, мало відобразитися на функціональному стані. Слід зауважити, що навіть у тих хворих, у яких на фоні курсів хіміотерапії досягали ремісії, за даними УЗД печінка залишалася помірно збільшеною, а його ехоструктура — зміненою. Фіксувалися скупчення із середніх і поодиноких крупних ехосигналів, ехогенність підвищувалась, стінки внутрішньопечінкових судин ущільнювалися. Суттєво порушувалася гомогенність органа, зменшувалась її звукопровідність та еластичність. У паренхімі візуалізувалися ділянки низької відображувальної здатності, ущільнювалися стінки внутрішньопечінкових протоків. Упродовж контуру діафрагми могли спостерігати зону зниженої ехогенності, «стирався» печінковий малюнок, у таких випадках часто мало місце збільшення кількості пухлинних мієломних клітин у кістковому мозку. При УЗД жовчного міхура зміни виявили у 23 (92,0%) пацієнтів із 25 обстежених у даній групі. Вони полягали у потовщенні й ущільненні стінок, на вигляд жовчний міхур був деформований. Поряд з означеними змінами фіксували розширення просвіту селезінкової і ворітної вен. Можна висловити припущення, що підвищення тиску в порталних судинах є додатковою причиною потовщення стінки

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

жовчного міхура у хворих на ММ, оскільки при цьому обмежується відтік венозної крові з вен стінки міхура, що й обумовлює її потовщення. У 9 (36,0%) хворих даної групи обстежених у порожнині жовчного міхура виявляли дрібні конкременти або гомогенний завис. Діаметр жовчного протока у пацієнтів 3 групи становив  $4,99 \pm 0,13$  мм і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника в 2 та 3 групах ( $p < 0,1$ ).

Виявлені при УЗД зміни у пацієнтів 3 групи могли бути непрямим свідченням пухлинної інфільтрації печінкової паренхіми, що, очевидно, спричинювало гепатомегалію і зміни ехогенної структури печінки на фоні токсичного ушкодження її хіміопрепаратами. На користь останнього твердження свідчило достовірне збільшення в усіх обстежених хворих активності АлАТ, лужної фосфатази (ЛФ) та рівня білірубіну за рахунок прямої фракції у 51 (41,46%) па-

цієнта ( $p < 0,05$ ). Одночасно реєстрували достовірне зниження концентрації фібриногену, що свідчило про порушення синтетичної функції печінки ( $p < 0,05$ ). Але навіть при тяжких ураженнях печінки показники її функціонального стану змінюються не постійно і не відразу.

## Висновки

У хворих на множинну мієлому має місце ураження печінки, що проявляється структурними і функціональними її змінами. Ступінь вираженості означених змін залежить від тяжкості, тривалості та стадії захворювання і пояснюється насамперед інфільтрацією органа патологічними білками та пухлинними клітинами. Додатковим чинником, що поглиблює означені зміни і призводить до фіброзу паренхіми печінки, є токсичний вплив хіміотерапевтичних препаратів у процесі лікування.

## Література

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома / С.С.Бессмельцев, К.М.Абдулкадыров. — СПб.: Диалект, 2004. — 446 с.
2. Вотякова О.М. Множественная миелома. В кн.: Клиническая онкогематология. 2-е изд., перераб. и доп. / О.М.Вотякова, Е.А.Демина; под ред. М.А.Волковой.— М.: Медицина, 2007. — С. 847-873.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2008-2009 рр.: МОЗ України. — К.: Поліум, 2010. — 329 с.
4. Показники діяльності гематологічної служби України в 2009 р.: МОЗ України. — Львів: Друкарня ТзОВ «ЗУКЦ», 2010. — 36 с.
5. Multiple myeloma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. — 2008. — Vol. 19 (Suppl. 2). — P. 55-57.
6. Smith A. UK myeloma forum, nordic myeloma study group and british committee for standards in haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma / A.Smith, F.Wisloff, D.Samson // British Journal of Haematology. — 2006. — Vol. 132. — P. 410-451.

**Н.И.Костюкова, С.В.Выдыборец. Результаты исследования состояния печени у больных миеломной болезнью. Киев, Украина.**

**Ключевые слова:** множественная миелома, печень, диагностика.

В статье изложены результаты исследования состояния печени у больных с множественной миеломой. Сделан вывод о том, что ее структурные и функциональные нарушения зависят от стадии опухолевого процесса при множественной миеломе и объясняются инфильтрацией органа патологическими белками и опухолевыми клетками. Дополнительным фактором, который усиливает данные изменения и приводит к фиброзу паренхимы печени, является токсическое влияние химиотерапевтических препаратов в процессе лечения.

**N.I.Kostyukova, S.V.Vydyborets. Results of research of the liver state in patients with multiple myeloma. Kyiv, Ukraine.**

**Key words:** multiple myeloma, liver, diagnostics.

The article presents the results of the study of liver state in patients with multiple myeloma. It was concluded that its structural and functional disorders depend on the stage of the tumor process of multiple myeloma and can be explained by infiltration of abnormal body proteins and tumor cells. The toxic effect of chemotherapeutic drugs in the treatment is additional factor, which enhances these changes and leads to fibrosis of the liver parenchyma.

Надійшла до редакції 30.03.2011 р.