

DOI: 10.33741/0435-1991.40.06

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Н. В. Горіянова¹, О. В. Миронова², А. Г. Мазур²,
Г. А. Романенко², А. В. Макаренко³

¹ Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна;

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна;

³ Київська міська клінічна лікарня № 14,
Київ, Україна

Резюме

Актуальність. Незважаючи на вдосконалення програм цитостатичної хіміотерапії, кількість смертельних випадків у відділеннях гематології та інтенсивної терапії залишається високою. Медикаментозне ураження печінки становить близько 10% усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цитостатичних препаратів при лікуванні гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), що значно погіршує результативність лікування.

Мета. Покращити діагностику ранніх функціональних порушень печінки та жовчовивідних шляхів у хворих на ГМЛ.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати динамічної гепатобілісцинтиграфії з ^{99m}Tc-мезидом 24 хворих на ГМЛ під час проведення хіміотерапії в різні періоди перебігу захворювання.

Результати. Час максимального накопичення радіофармпрепарату (РФП) у гепатоцитах найбільше уповільнювався у пацієнтів з ГМЛ під час проведення хіміотерапії індукції ремісії у першому гострому періоді. У хворих на ГМЛ, що отримували хіміотерапію консолідації ремісії, секреторна функція печінки практично не змінювалась і залишалась у межах нормальних показників. Аналогічна тенденція зберігалась і при аналізі часу напіввиведення РФП, що свідчить про взаємозв'язок між секреторною і екскреторною здатністю гепатоцитів. Оцінка динамічних процесів позапечінкових жовчних ходів та порушення діяльності сфінктера Oddi у хворих на ГМЛ показала, що явища спазму і холестазу практично не виражені.

Висновки. Динамічна гепатобілісцинтиграфія надає об'єктивну оцінку стану гепатобіліарної системи у хворих на ГМЛ під час проведення хіміотерапії. Виявлено, що найбільше уражається паренхіма печінки у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді захворювання. Оцінка динамічних процесів позапечінкових жовчних ходів та порушення діяльності сфінктера Oddi у хворих на ГМЛ показала, що явища спазму і холестазу в обстежених пацієнтів були не виражені.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія; гепатобілісцинтиграфія; функціональні порушення печінки та жовчовивідних шляхів, хіміотерапія.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEPATOBILIARIAL SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

N. V. Goryainova¹, O. V. Mironova², A. G. Masur²,
G. O. Romanenko², A. V. Makarenko³

¹ State Institution «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine;

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

³ Kyiv City Clinical Hospital № 14, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Despite improvements in cytostatic chemotherapy, the mortality rate in the Hematology and Intensive Care units remains high. Drug damage to the liver is about 10% of all adverse reactions associated with the use of cytostatic drugs in the treatment of AML, which significantly impairs the effectiveness of treatment. Therefore, our goal was to improve the diagnosis of early disorders of the hepatobiliary system in AML to timely use maintenance therapy to maintain and improve its functional status.

Materials and Methods. In the department of radionuclide diagnostics of KMKL №14, which is located on the basis of the Department of Radiology and Radiation Medicine of the A. A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, a radionuclide study of the functional state of the hepatobiliary system was performed for 24 patients with AML at the age of 18-78 years. The results of dynamic hepatobiliary scintigraphy (DHBSG) performed on the SPECT-1 gamma camera (Ukraine) with a radiopharmaceutical of ^{99m}Tc-meside activity of 40-50 MBq were analyzed in different periods of the disease course: during induction of induction; during consolidation of remission and during induction chemotherapy in relapse.

Results. The time of maximum accumulation of radiopharmaceutical of ^{99m}Tc-meside in hepatocytes was significantly slowed more in patients with HML during chemotherapy induction of remission in the first acute period. In patients with HML receiving chemotherapy for remission consolidation, the secretory function of the liver remained virtually unchanged and remained within the normal range. A similar trend was observed in the analysis of the half-elimination time of radiopharmaceutical of ^{99m}Tc-meside, indicating the relationship between the secretory and excretory capacity of hepatocytes. Assessment of the dynamic processes of extra hepatic bile ducts and im-

paired activity of the Oddi sphincter in patients with AML showed that the phenomena of spasm and cholestasis are almost not expressed.

Conclusions. *The main advantages of DHBSG are the difficulty of performing, accurate objective and quantitative evaluation of the parameters characterizing the functional state of the hepatobiliary system in patients with AML during chemotherapy. The main indications for DHBSG are the presence of any signs of liver dysfunction in patients. The liver parenchyma in patients with AML was found to suffer the most in the first acute period of the disease, enabling hematologists to timely and pathogenetically justify the symptomatic treatment of symptoms of hepatotoxicity of chemotherapy. Assessment of the dynamic processes of extrahepatic bile ducts and impaired activity of the Oddi sphincter in patients with AML showed that the phenomena of spasm and cholestasis in the examined patients were not expressed.*

Keywords: *acute myeloid leukemia; prognosis; chemical therapy; hepatobiliary scintigraphy; functional disorders of the liver and biliary tract.*

Вступ

Незважаючи на вдосконалення програм цитостатичної хіміотерапії, кількість смертельних випадків у відділеннях гематології та інтенсивної терапії, за даними різних авторів [1, 2, 3], залишається високою. Сучасні підходи до лікування гострої мієлобластної лейкемії (ГМЛ) дозволяють досягти максимальної елімінації лейкемічного клону з відновленням нормального гемопоезу і, як наслідок, тривалого утримання цитогенетичної та молекулярної відповіді. Проведення високодозової хіміотерапії у онкогематологічних хворих згідно з сучасними протоколами лікування дозволяє, з одного боку, отримувати клініко-гематологічні ремісії, а у перспективі, у деяких випадках, досягти і одужання, з іншого боку, – таке лікування супроводжується численними побічними ефектами хіміопрепаратів. Головною причиною ускладнень під час проведення інтенсивної хіміотерапії (ХТ) є виражені функціональні зміни з боку ряду органів і систем, а також недостатність функції кісткового мозку [4–7].

За даними клінічних досліджень встановлено, що медикаментозне ураження печінки становить близько 10% усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цитостатичних препаратів [5, 8–11]. Насправді гепатотоксичність розвивається частіше, ніж свідчить офіційна медична статистика, оскільки печінка є однією з основних ланок біотрансформації цитостатиків.

Однією з основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів у пацієнтів онкологічного профілю є синдром ендотоксикозу, що розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, бактеріальних та вірусних інфекцій, що приєднуються, а також унаслідок масивного лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів.

Нині вивчено й інші механізми пошкодження печінки при прийомі лікарських препаратів, наприклад механізм імунної гепатотоксичності. Лікарська речовина або її метаболіт можуть стати гаптенем для білків печінкової паренхіми, викликаючи її імунне пошкодження. Токсична дія цитостатиків зумовлена зменшенням екстракції ліків гепатоцитами і пов'язана як з порушенням активності ферментів, так і порушенням зв'язування з білками плазми крові [8].

Для оцінки ступеня і глибини пошкодження гепатоцитів зазвичай застосовують клініко-біохімічні дослідження, що характеризують цілісність печінкової клітини, наявність холестазу, функціональної її екскреторної активності, здатності печінки, мезенхімальної та імунної реакції. Але вони не повністю відображають взаємозв'язок між патологічними змінами в печінці та функціональним станом гепатобіліарної системи [12, 13].

Широке впровадження в клінічну практику високоінформативних радіонуклідних технологій, а саме динамічної гепатобілісцинтиграфії (ДГБСГ), значно розширює можливості об'єктивної оцінки анатомо-топографічного і функціонального стану печінки та жовчовидільних шляхів [11, 14, 15], ефективності терапії й обґрунтування лікувальної тактики у хворих на ГМЛ [16, 17].

Цінність методу полягає в можливості безперервного тривалого спостереження за процесами перерозподілу радіофармпрепарату (РФП) в гепатобіліарній системі у фізіологічних умовах, що дозволяє судити про функціональний стан гепатоцитів, кількісно оцінювати евакуаторну здатність жовчого мішура, а також виявляти порушення жовчовідтоку [14].

Зазначене вище обґрунтовує необхідність радіонуклідного дослідження печінки та жовчовивідних шляхів для своєчасної діагностики, прогнозування функціональних розладів та оптимізації тактики лікування ГМЛ у дорослих пацієнтів.

Мета. Покращити діагностику ранніх функціональних порушень печінки та жовчовивідних шляхів у хворих на ГМЛ.

Матеріали і методи

На базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ імені О. О. Богомольця і відділення радіонуклідної діагностики КМКЛІ № 14 було обстежено 24 пацієнта віком від 18 до 78 років з верифікованим діагнозом ГМЛ: в період проведення індукційної хіміотерапії в першому гострому періоді (n=10), під час консолідації ремісії (n=8) та при проведенні індукційної хіміотерапії в рецидиві захворювання (n=6). Серед обстежених хворих було 15 жінок (62,5%) та 9 чоловіків (37,5%).

ДГБСГ проводили після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc -мезида активністю 40–50 МБк на гамма-камері ОФЕКТ-1 (Україна). Дослідження проводили після 12-ти годинного голодування, на 30 хвилині дослідження пацієнтам давали стандартний жовчогінний сніданок – два сири курячі жовтки. Пацієнт знаходився в положенні лежачи на спині, детектор розташовувався паралельно передній поверхні черевної стінки. Запис інформації здійснювали – 1 кадр за 1 хвилину, час дослідження 60 хвилин, матриця зображення $128 \times 128 \times 16$. Обробку даних ДГБСГ проводили за допомогою програмного забезпечення «Spect Work» (Україна).

Променеве навантаження знаходилося в межах від 0,5 до 0,8 мЗв, що не перевищувало ПДД для даних категорії хворих.

Після закінчення дослідження проводили якісний (візуальний) аналіз, де визначали розміри печінки (рис. 1), форму жовчного міхура, ступінь і рівномірність поглинання РФП і своєчасність надходження в кишечник.

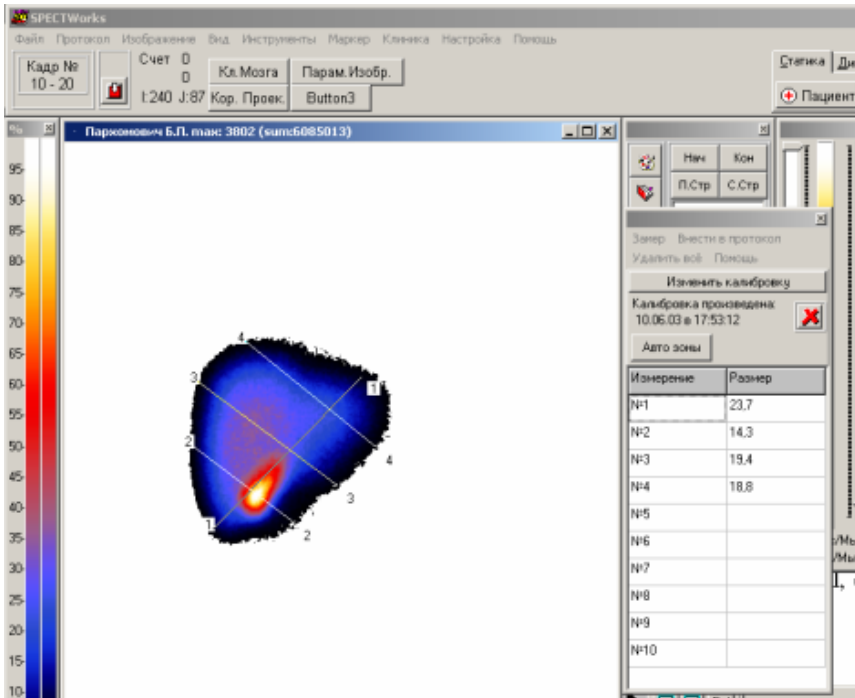


Рисунок 1. Вимірювання розмірів печінки.

При проведенні кількісної оцінки отриманих даних обирали зони для обробки інформації: серце, права частка печінки, жовчний міхур, зона сфінктера Одді. Оцінювали стандартні показники ДГБСГ і отримували інформацію про поглинальну і видільну функцію печінки, порушення концентраційної і скоротливої здатності жовчного міхура, наявність явищ холестазу, порушення діяльності сфінктера Одді [16] (рис. 2).

Статистичну обробку здійснювали з використанням пакету прикладних статистичних програм STATISTICA 6. 0 (StatSoft, USA), а також Excel XP (Microsoft, USA).

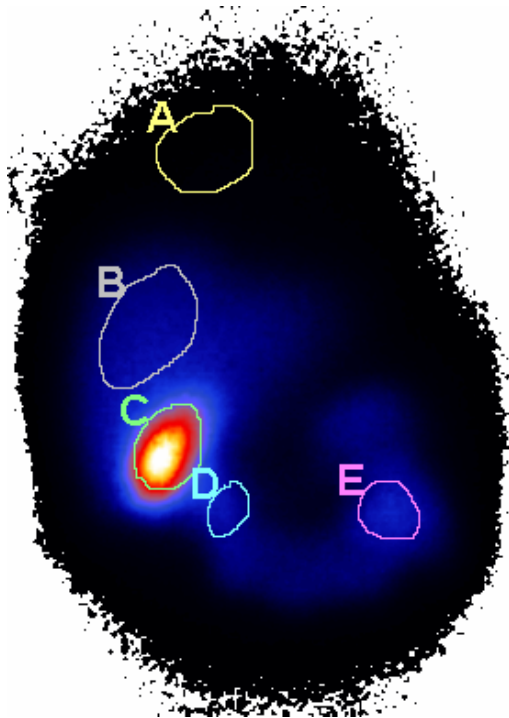


Рисунок 2. Вибір зон для обробки інформації.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів гепатобілісцинтиграфії у всіх групах обстежених хворих відзначав наступні зміни показників (табл. 1).

Таблиця 1. Оцінка секреторної та екскреторної функції гепатоцитів

Показники	Хіміотерпія індукції ремісії у першому гострому періоді (n = 10)	Консолідація ремісії (n = 8)	Хіміотерпія індукції ремісії у рецидиві (n = 6)
T _{max} печінки (хв.)	19,0±1,9*	15,5±1,7*	17,1±1,1
T _{1/2} печінки (хв.)	47,2±1,4*	39,3±2,3*	45,0±1,6

Примітка: * Різниця між відповідними групами вірогідна: p<0,05

Час максимального накопичення РФП у гепатоцитах уповільнювався більше у пацієнтів з ГМЛ під час проведення хіміотерапії індукції ремісії у першому гострому періоді. У хворих на ГМЛ, що отримували хіміотерапію консолідації ремісії, секреторна функція печінки практично не змінювалась і залишалась у межах нормальних показників. Аналогічна тенденція зберігалась і при аналізі часу напіввиведення РФП, що свідчить про взаємозв'язок між секреторною і екскреторною здатністю гепатоцитів.

Статистичні результати концентраційної і скоротливої здатності жовчного міхура, жовчовивідних шляхів та сфінктера Одді наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Оцінка концентраційної і скоротливої здатності жовчного міхура жовчовивідних шляхів та сфінктера Одді

Показники	Хіміотерпія індукції ремісії у першому гострому періоді (n = 10)	Консолідація ремісії (n = 8)	Хіміотерпія індукції ремісії у рецидиві (n = 6)
T появи жовчного міхура (хв.)	19,0±2,0*	14,3±1,1*	16,3±1,1
T _{max} для жовчного міхура (хв.)	35,7±1,4	35,4±1,1	33,1±1,0
T латентного періоду (хв.)	9,2±1,4	8,3±2,0	9,1±1,3
Залишок РФП у жовчному міхурі (%)	45,34±5,5	35,97±4,8	43,34±5,8
T появи кишечника (хв.)	40,5±3,0	39,2±2,1	38,5±3,4

Примітка: * Різниця між відповідними групами вірогідна: p<0,05

Концентраційна здатність жовчного мішура практично не змінювалась в кожній групі пацієнтів. Спостерігалися незначні коливання показників екскреторної здатності, майже у межах норми.

Оцінка динамічних процесів в позапечінкових жовчних ходах та порушення діяльності сфінктера Одді показала, що явища спазму і холестазу практично не виражені, за виключенням кількох пацієнтів з тривало існуючими формами захворювання.

За даними наших спостережень було виявлено, що у пацієнтів з ГМЛ в більшій мірі страждає паренхіма печінки, а функціональний стан жовчовидільних шляхів практично не змінюється.

Секреторно-екскреторна здатність гепатоцитів уповільнювалась здебільшого у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді захворювання.

Висновки

1. Динамічна гепатобілісцинтиграфія надає об'єктивну оцінку стану гепатобіліарної системи у хворих на ГМЛ під час проведення хіміотерапії.
2. Виявлено, що найбільше страждає паренхіма печінки у хворих на ГМЛ у першому гострому періоді захворювання.
3. Оцінка динамічних процесів позапечінкових жовчних ходів та порушення діяльності сфінктера Одді у хворих на ГМЛ показала, що явища спазму і холестазу в обстежених пацієнтів були не виражені.

Література

1. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
2. Bertoli S, Berard E, Huguet F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121: 2618–26.
3. Shipley JL, JN Butera. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 2009; 37 (6): 649–58.

Reference

1. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
2. Bertoli S, Berard E, Huguet F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121: 2618–26.
3. Shipley JL, JN Butera. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 2009; 37 (6): 649–58.

4. Горяинова НВ. Значение коморбидности для стратификации лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых. Scientific Journal «Science Rise» (Medical Science). 2015; 6/4 (11): 68-72.
doi: 10.15587/2313-8416.2015.45466
5. Burnett A. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (5): 487-94.
6. Cheng MJ. Adult Acute Myeloid Leukemia Long-term Survivors. J. Leukemia (Los Angeles, Calif). 2014; 2 (2): 26855.
7. Liesveld JL, MA Lichtman. Acute Myelogenous Leukemia. New York, The McGraw Hill Companies Editure., 2010: 1277-312.
8. Карнабеда ОА, Ткач СМ, Передерій ВГ, Чичула ЮВ. Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика, лікування). Клиническая онкология. 2013; 1 (9): 125-31.
9. Скрипник ИН, Невоит АВ, Ворошилова ТА. Медикаментозный гепатит у онкогематологических больных: патогенетические механизмы и корригирующая роль урсодезоксихолевой кислоты. Хвороби печінки в практиці клініциста: Мат-ли наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Харків, 1-2. III. 07). 2007: 272-73.
10. Старіков АВ, Третяк НМ, Горяинова НВ, Баронська ЛВ, Кисельова ОА. Токсичні ураження печінки у хворих на злоякісні захворювання системи крові після проведення високодозової хімотерапії. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2015; 38: 458-59.
4. Goryainova NV. Znachenie komorbidnosti dlia stratifikatsii lecheniia ostrotykh myeloydnykh leukozov u vzroslykh. Scientific Journal «ScienceRise» (Medical Science). 2015; 6/4 (11): 68-72.
doi: 10.15587/2313-8416.2015.45466
5. Burnett A. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (5): 487-94.
6. Cheng MJ. Adult Acute Myeloid Leukemia Long-term Survivors. J. Leukemia (Los Angeles, Calif). 2014; 2 (2): 26855.
7. Liesveld JL, MA Lichtman. Acute Myelogenous Leukemia. New York, The McGraw Hill Companies Editure., 2010: 1277-312.
8. Karnabeda OA, Tkach SM, Perederiy VG, Chichulay JV. Hepatotoxicity in patients with cancer pathology (diagnosis, treatment). Clinical Oncology. 2013; 1 (9): 125-31.
9. Skrypnyk YN, Nevoit AV, Voroshylova TA. Medykamentoznyi hepatyt u onkohematolohycheskykh bolnykh: patohenetycheskye mekhanizmy i korrihiruiushchaia rol ursodezoksykholevoi kysloty. Khvoroby pechinky v praktytsi klinitsysta: Mat-ly. nauk.-prakt. konf. z mizhnarodnoiu uchastiu (Kharkiv, 1-2. III. 07). 2007: 272-73.
10. Starikov AV, Tretiak NM, Goryainova NV, Baronska LV, Kyselova OA. Toksychni urazhennia pechiniky u khvorykh na zloiakisni zakhvoriuvannia systemy krovi pislia provedennia vysokodozovoi khimioterapii. Hematolohiia i pereyvannia krovi: mizhvidomchyi zbirnyk. 2015; 38: 458-59.

11. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, Francque S, Driessen A, Roeyen G, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? HPB (Oxford). 2016; 18 (6): 494-503.
12. Адамович ЮС, Романенко ГО, Ткаченко ММ. Радіонуклідна діагностика при дослідженні стану гепатобіліарної системи після оперативного видалення жовчного міхура. Постхолецистектомічний синдром. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016; 95(2): 9-11.
13. Ткаченко ММ, Романенко ГО, Макаренко АВ, Камінська АЛ. Аналіз результатів динамічної гепатобілісцинтиграфії при дискінезіях жовчовивідних шляхів у дітей. Український радіологічний журнал. 2015; 23 (3): 63-5.
14. Шориков МА, Сергеева ОН, Кашкадаева АВ. Функциональная оценка печени у пациентов с заболеваниями желчных протоков с помощью гадооксетовой кислоты по сравнению с «золотым стандартом» – гепатобилисцинтиграфией. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019; 100 (4): 200-8.
15. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, Lavini C, Stoker J, Bennink RJ, et al. Comparison between dynamic gadoxetateenhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. Eur. Radiol. 2019; 29 (9): 5063-72.
11. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, Francque S, Driessen A, Roeyen G, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? HPB (Oxford). 2016; 18 (6): 494-503.
12. Adamovych YuS, Romanenko HO, Tkachenko MM. Radionuclide diagnostics to study of hepatobiliary system after surgical Removal of the gallbladder. Postcholecystectomical syndrome Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2016; 95(2): 9-11.
13. Tkachenko MM, Romanenko HO, Makarenko AV, Kaminska AL. Outcome analysis of dinamic hepatobiliary scintigraphy at children biliary dyskinesia Ukrainian Journal of Radiology. 2015; 23 (3): 63-5.
14. Shorikov MA, Serheeva ON, Kashkadaeva AV, et al Liver functional evaluation using gadoxetic acid versus the gold standard hepatobiliary scintigraphy in patients with bile duct diseases. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019. 100 (4). 200-8.
15. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, Lavini C, Stoker J, Bennink RJ, et al. Comparison between dynamic gadoxetateenhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. Eur. Radiol. 2019; 29 (9): 5063-72.

16. Горяїнова НВ. Сучасні напрями оптимізації лікування дорослих хворих на ГМЛ. Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. 2017; 39: 51-62.
17. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evidence-Based Medicine. 2010; 15 (6): – 165–66. doi: 10.1136/ebm1154.
16. Goryainova NV. Modern directions of treatment optimization of adult patients with acute myeloid leukemia. Hematolohiia i perelyvannia krovi: mizhvidomchyi zbirnyk. 2017; 39: 51-62.
17. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evidence-Based Medicine. 2010; 15 (6): – 165–66. doi: 10.1136/ebm1154.

Надійшла 01.11.2019

Контакти: goryainovan@gmail.com