

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМ

Коптев В.Д.¹, Горчаков В.Н.², Поспелова Т.И.³

¹ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), e-mail: chaton06@rambler.ru;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия (630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2), e-mail: vgorchak@yandex.ru;

³ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52), e-mail: postatgem@mail.ru

Выполнено биохимическое исследование с оценкой 4 основных синдромов поражения печени до и после проведения полихимиотерапии (ПХТ) и достижения клинико-гематологической ремиссии (КГР). Обследован 151 пациент с лимфомами (111 – с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) и 40 – с лимфомой Ходжкина (ЛХ)). Из них у 15 больных до и после лечения были исследованы цитокиновый профиль (ФНО- α , ИЛ-4) и индекс ФНО- α / ИЛ-4. Средний возраст больных в подгруппе ЛХ составил $32,8 \pm 2,4$ года, в подгруппе НХЗЛ — $54,4 \pm 1,11$ года. Наибольшую частоту до начала лечения имел синдром мезенхимального воспаления: он диагностировался у 44,5% больных при I–II стадии заболевания и у 62,6% — при III–IV стадии, после лечения – у 23,8% и 37,3% соответственно. Исходно диагностировано увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), а также индекса ФНО- α / ИЛ-4, что расценено как цитокиновый дисбаланс. После лечения отмечено уменьшение степени цитокинового дисбаланса в 3 раза, однако нормализации цитокинового профиля не отмечалось. Отсутствие нормализации биохимического и цитокинового профилей является показанием для проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, поражение печени, цитокины

SOME ASPECTS OF DAMAGE OF THE LIVER IN DYNAMICS OF TREATMENT OF LYMPHOMAS

Koptev V.D.¹, Gorchakov V.N.², Pospelova T.I.³

¹National Research University Novosibirsk State University (2, Pirogov str., Novosibirsk, 630090), e-mail: chaton06@rambler.ru;

²Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, Russia (2, Timakov str., Novosibirsk, 630060), e-mail: vgorchak@yandex.ru;

³Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091), e-mail: postatgem@mail.ru

Biochemical research with an assessment of 4 main syndromes of damage of a liver before and after carrying out polychemotherapy (PHT) and achievement of the kliniko-hematologic remission (KHR) is executed. 151 patients with lymphoma are inspected (111 patients with non-Hodgkin`s malignant lymphomas (NHML) and 40 patients with the lymphoma of Hodgkin`s (LH). From them at 15 patients before and after treatment the cytokines profiles (FNO- α , IL-4) and the index FNO- α / IL-4 was investigated. Average age of patients in subgroup of LH made $32,8 \pm 2,4$ years, in subgroup of NHML – $54,4 \pm 1,11$ years. Prior to treatment the syndrome of a mesenchymal inflammation had the largest frequency: it was diagnosed for 44,5% of patients at the I–II stage of a disease and for 62,6% - at the III–IV stage, after treatment - for 23,8% and 37,3% respectively. Increase in contents as pro-inflammatory cytokines (FNO- α), and antiinflammatory cytokines (IL-4), and also the index FNO- α / IL-4 is initially diagnosed that is regarded as a cytokines imbalance. After treatment reduction of degree of a cytokines imbalance by 3 times is noted, however, normalization of the cytokines profiles was not noted. Lack of normalization of a biochemical and the cytokines profiles is the indication for carrying out a complex of rehabilitation actions.

Keywords: non-Hodgkin`s malignant lymphomas, Hodgkin`s lymphoma, damage of a liver, cytokines

В последние годы в области гематологии достигнут очевидный прогресс в использовании полихимиотерапии (ПХТ) при лимфоме Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских

злокачественных лимфомах (НХЗЛ). Гемобластоз (ГБ) сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) из-за выраженных дистрофических изменений со стороны органов гепатолиенальной системы с последующим формированием фиброза, а в ряде случаев — с исходом в цирроз печени [2, 3, 6]. По механизму развития СЭИ является главным образом резорбтивного характера вследствие распада опухолевой массы под воздействием химиотерапевтических препаратов [4, 5]. Необходимо осуществлять контроль не только за эффективностью проведения ПХТ, но и за степенью развития побочных эффектов, чтобы не достигнуть такой ситуации, когда отрицательные последствия ПХТ будут превалировать над ее лечебными результатами [8]. В этом случае следует или временно прекратить ПХТ, или изменить схему лечения [9].

При малой широте терапевтического действия современные противоопухолевые препараты являются достаточно «агрессивными» (токсичными) и не только разрушают опухолевые клетки, но и существенно повреждают здоровые клетки внутренних органов, в первую очередь паренхиматозных, одним из которых является печень [10], что актуализирует ее исследование при полихимиотерапии. Поражение печени при гемобластозах занимает особое место, так как печень является органом, метаболизирующим большинство цитостатиков [1, 7]. При этом принципиальным является анализ маркеров, характеризующих функцию печени, и цитокинового статуса при гемобластозах и в условиях полихимиотерапии.

Цель работы

Оценить частоту встречаемости биохимических синдромов поражения печени и состояние цитокинового статуса в качестве маркеров последствий полихимиотерапии на этапе достижения клинико-гематологической ремиссии.

Материал и методы

Пациенты наблюдались в Городском гематологическом центре г. Новосибирска. Группу обследуемых составили 151 пациент с лимфомами: 1-я подгруппа включала 111 пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) и 2-я подгруппа – 40 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Средний возраст больных в подгруппе ЛХ составил $32,8 \pm 2,4$ года, в подгруппе НХЗЛ – $54,4 \pm 1,11$ года. Наибольшее число пациентов – 118 человек (78,1%) — имели генерализованные (III–IV) стадии заболевания (93 пациента в подгруппе НХЗЛ и 25 – в подгруппе ЛХ). У 87 пациентов (57,7%) отмечены В-симптомы (симптомы опухолевой интоксикации), к которым относятся лихорадка более 38°C , ночная потливость, похудание на 10% от исходной массы тела за 6 месяцев. Больные были обследованы до лечения и после 6–8 курсов полихимиотерапии (ПХТ). В терапии

использовались протоколы I–II линии: при НХЗЛ – СНОР, R-СНОР, СНОЕР, ДНАР, ШАР, при лимфоме Ходжкина – АВВД, ВЕАСОРР.

Группу контроля составили 28 клинически здоровых доноров из отделения переливания крови Новосибирского областного центра крови, репрезентативных по полу и возрасту, не имевших в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других хронических заболеваний.

Для комплексной оценки функционального состояния печени были выполнены стандартные биохимические исследования: общий билирубин и его фракции, протеинограмма, трансаминазы (АсАТ, АлАТ), белково-осадочные пробы печени (тимоловая), протромбиновый индекс, фибриноген, липидный спектр, сывороточное железо, церулоплазмин, гамма-глутамилтранспептидаза. На основании полученных результатов анализировали четыре биохимических синдрома: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, гепатодепрессии.

В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов (ИЛ-4 и ФНО- α) в дебюте заболевания и после завершения ПХТ (30 пациентов ЛХ и НХЗЛ). Определение цитокинов интерлейкина-4 (ИЛ-4) (кат. № К080) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) (кат. № К020) в сыворотке крови больных выполняли иммуноферментным методом с использованием наборов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Для характеристики дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов был рассчитан индекс соотношения ФНО- α / ИЛ-4.

В связи с общностью полученных результатов больные ЛХ и НХЗЛ анализировались в одной группе. Компьютерная обработка материала произведена с использованием программы «Statistica 10.0 for Windows».

Результаты исследования и обсуждение

На начальном этапе нашего исследования были изучены основные биохимические синдромы поражения печени у больных в дебюте развития основного заболевания.

Установлено, что наибольшую частоту у пациентов гемобластозами до начала лечения имел синдром мезенхимального воспаления, который диагностирован у 44,5% больных при I–II стадии и у 62,6% – при III–IV стадии заболевания. Это является следствием развития в печени иммунного воспаления вследствие сенсibilизации иммунокомпетентной ткани, активации ретикулогистиоцитарной системы, инфильтрации портальных протоков и внутридольковой стромы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика основных биохимических синдромов поражения печени
у больных ЛХ и НХЗЛ до начала лечения, %

Основные биохимические синдромы	ЛХ и НХЗЛ I–II стадии (n=33)	ЛХ и НХЗЛ III–IV стадии (n=118)
Мезенхимальное воспаление	44,5	62,6
Гепатодепрессия	28,2	28,3
Цитолиз	18,2	21,3
Холестаз	9,1	10,2

Более высокая частота выявления синдрома мезенхимального воспаления у больных ЛХ и НХЗЛ при III–IV стадии заболевания, по нашему мнению, обусловлена наличием у них спленомегалии на фоне активации лимфопролиферативного процесса. В патогенезе этих изменений немаловажная роль принадлежит селезенке как органу, имеющему тесную анатомическую и функциональную связь с печенью.

На втором месте находился синдром гепатодепрессии, связанный с дистрофическими изменениями гепатоцитов вследствие прогрессирования онкогематологического процесса и уменьшения в связи с этим функционирующей паренхимы печени.

Реже диагностирован синдром цитолиза, который по частоте находился на третьем месте (18,2% и 21,3% в 1-й и 2-й подгруппах соответственно). Во 2-й подгруппе он имел более высокую частоту, что объясняется повышением проницаемости и повреждением мембран гепатоцитов с выходом в плазму ферментов.

На последнем месте отмечено наличие синдрома холестаза (9,1% и 10,2 % в 1-й и 2-й подгруппах соответственно). Его развитие в большей степени связано с эндогенной интоксикацией. Низкая частота синдрома холестаза по сравнению с синдромом гепатодепрессии обусловлена меньшей степенью нарушения желчевыделительной функции гепатоцита, чем его остальных функций (детоксикация, метаболизм и т.д.).

После проведения ПХТ и достижения КГР состояние основных биохимических синдромов поражения печени отражено в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика основных биохимических синдромов поражения печени у больных ЛХ и НХЗЛ на этапе достижения клинико-гематологической ремиссии (КГР), %

Основные биохимические синдромы	ЛХ и НХЗЛ I–II стадии (n=33)	ЛХ и НХЗЛ III–IV стадии (n=118)
Цитолиз	26,7	51,7
Мезенхимальное воспаление	23,8	37,3
Холестаз	16,5	32,5
Гепатодепрессия	12,3	17,2

На первое место после проведения ПХТ выходит синдром цитолиза (26,7% больных в 1-й подгруппе и 51,7% во 2-й подгруппе) как следствие «синдрома лизиса опухоли». После

ПХТ массивное поступление в кровь продуктов распада опухоли многократно усиливает СЭИ и нарушает работу естественных систем детоксикации, особенно в печени.

Уменьшение частоты проявления синдрома мезенхимального воспаления (23,8% и 37,3% соответственно) после лечения связано, по-видимому, с уменьшением степени выраженности иммунного воспаления вследствие истощения иммунокомпетентной ткани.

Повышение частоты проявления синдрома холестаза после ПХТ (16,5% и 32,5% в 1-й и 2-й подгруппах соответственно) по сравнению с исходными данными (9,1% и 10,2%), напротив, объясняется большей степенью нарушения секреции и циркуляции желчи в результате не только воздействия применяемых противоопухолевых препаратов, но и вследствие СЭИ из-за распада опухолевой ткани.

На последнем месте по частоте после завершения ПХТ и стабилизации онкогематологического процесса находится синдром гепатодепрессии (12,3% и 17,2% соответственно). На этапе стабилизации онкогематологического процесса гепатодепрессия развивается в результате снижения синтетической функции гепатоцита в результате СЭИ и применения токсичных цитостатических препаратов.

При рассмотрении частоты всех четырех исследуемых биохимических синдромов после проведения ПХТ показано, что во 2-й подгруппе частота проявления каждого синдрома достоверно выше. Исследование цитокинового статуса до- и после ПХТ представлено в таблице 3.

Таблица 3

Показатели цитокинового статуса у пациентов с впервые установленным диагнозом (ЛХ и НХЗЛ) до начала и после нескольких курсов ПХТ, пкг/мл

Показатель (M±m)	Группа контроля (n=28)	Больные	
		до начала лечения подгруппа 1 (n=15)	после ПХТ подгруппа 2 (n=15)
ФНО-α	47,12±1,68	282,22±17,88 *** **	123,05±6,71 ***
ИЛ-4	33,23±1,11	63,53±3,25 *** **	78,43±4,25 ***
ФНО-α / ИЛ-4	1,51±0,05	4,84±0,59 *** **	1,66±0,04 ***

Примечание: - достоверные отличия 1-й и 2-й подгрупп от контрольной группы при $p < 0,001$ (***); достоверные отличия между подгруппами при $p < 0,01$ (**) и $p < 0,001$ (***)

До начала противоопухолевой терапии выявлено достоверное увеличение уровня как ФНО-α, так и ИЛ-4 (в 6 и 1,9 раза соответственно) по сравнению с контролем, что расценено как наличие цитокинового дисбаланса (увеличение индекса ФНО-α / ИЛ-4) с преобладанием концентрации провоспалительных цитокинов в дебюте развития заболевания у пациентов с лимфомами.

Преобладание провоспалительных цитокинов (ФНО- α) у пациентов с лимфомами (ЛХ и НХЗЛ) в дебюте заболевания ($282,22 \pm 17,88$ пкг/мл), по-видимому, связано с высокой пролиферативной активностью клеток и быстрым увеличением опухолевого субстрата, что приводит к типовой реакции тканевых макрофагов в виде их активации и секреции провоспалительных цитокинов. Системное воздействие провоспалительных цитокинов на организм приводит к циркуляторным расстройствам, ишемии органов и тканей, повреждению их нейтрофилами, активации прокоагулянтной активности крови и индукции апоптоза в тканях разных органов, что в свою очередь приводит к дополнительной антигенной стимуляции макрофагов и нейтрофилов и выработке дополнительного количества медиаторов воспаления.

Следует также отметить способность самих опухолевых клеток при лимфолиферативных заболеваниях вырабатывать широкий спектр цитокинов, являющихся для них факторами роста и метастазирования. Наряду с приростом концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α) параллельное увеличение противовоспалительного ИЛ-4 ($63,53 \pm 3,25$ пкг/мл), вероятно, является результатом активации компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) организма на развитие системного воспалительного синдрома (SIRS), ассоциированного с опухолевым процессом. Полученные данные подтверждаются достоверным исходным увеличением индекса ФНО- α / ИЛ-4 в 3,2 раза по сравнению с контролем ($4,84 \pm 0,59$ против $1,51 \pm 0,05$ соответственно $p < 0,001$).

Проведение ПХТ у пациентов с лимфомами сопровождалось достоверным снижением в 2,3 раза уровня провоспалительного цитокина ФНО- α ($123,05 \pm 6,71$ пкг/мл против $282,22 \pm 17,88$ пкг/мл исходно) и увеличением в 1,2 раза уровня противовоспалительного ИЛ-4 по сравнению с пациентами до лечения ($78,43 \pm 4,25$ пкг/мл против $63,53 \pm 3,25$ пкг/мл исходно, $p < 0,001$), а также снижением в 2,9 раза индекса ФНО- α / ИЛ-4 ($1,66 \pm 0,04$ против исходного $4,84 \pm 0,59$, $p < 0,001$). Это указывает на уменьшение степени цитокинового дисбаланса на фоне изменения объема опухолевой массы и выраженности интоксикационного синдрома, а также на активацию компенсаторных механизмов организма, направленных на репарационные процессы в поврежденных тканях и органах.

Полной нормализации цитокинового статуса у большинства обследованных пациентов достичь не удалось ввиду низкой широты терапевтического действия и агрессивности применяемых противоопухолевых препаратов, а также тканевой гипоксии и дистрофических изменений различных органов и тканей на фоне ПХТ.

Пациенты с лимфомами, в клинической картине которых присутствовали В-симптомы опухолевой интоксикации, имели более высокие показатели исследуемых цитокинов по

сравнению с пациентами без них: ФНО- α – $298,1 \pm 2,21$ пкг/мл по сравнению с $172,2 \pm 24,22$ пкг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-4 – $66,10 \pm 3,05$ пкг/мл по сравнению с $41,2 \pm 4,21$ пкг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Прогностическая значимость определяемых цитокинов сопоставима по своей информативности с такими известными клиническими прогностическими факторами, как В-симптомы (симптомы опухолевой интоксикации) для лимфом, и тесно связана с распространенностью и степенью злокачественности опухолевого процесса и эффективностью лечения.

Выводы

1. У большинства исследуемых пациентов (62,6% до и 51,7% после проведения лечения) были выявлены определенные биохимические синдромы поражения печени. В дебюте заболевания преобладал синдром мезенхимального воспаления, а в период клинико-гематологической ремиссии, достигнутой после многокурсовой полихимиотерапии, отмечается превалирование цитолитического синдрома.

2. На всех этапах развития онкогематологического процесса при лимфомах имеет место дисбаланс цитокинов в организме. В дебюте заболевания имеется явное преобладание провоспалительного цитокинового профиля. Уровень цитокинов (ФНО- α и ИЛ-4) в сыворотке крови коррелирует с известными клиническими прогностическими факторами тяжести течения и эффективности лечения лимфом (В-симптомами). Исследование цитокинового профиля дает ценную информацию о течении опухолевого процесса, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных маркеров опухолевой прогрессии и эффективности проводимой терапии.

3. В результате проведенной полихимиотерапии достичь полной нормализации показателей не удается, но происходит уменьшение частоты основных биохимических синдромов поражения печени, улучшение цитокинового статуса на фоне стабилизации онкогематологического процесса. Это диктует необходимость проведения комплексной программы реабилитационной терапии, направленной на нормализацию функции печени и устранение цитокинового дисбаланса, в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии.

Список литературы

1. Богуш Т.А., Богуш Е.А., Дурнов Л.А., Сыркин А.Б. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента в клинику // Вестн. РАМН. – 2002. – № 1. – С. 37–42.

2. Коптев В.Д., Пospelова Т.И., Горчаков В.Н. Сравнительная оценка ремоделирования сосудистой стенки и многофакторного исследования функции эндотелия периферических артерий у больных лимфомой Ходжкина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 3. – URL: www.science-education.ru/123-19307 (дата обращения: 14.10.2015).
3. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Свободные радикалы в хронической патологии печени // *Архив патологии*. – 1991. – Т. 53. – № 6. – С. 75–79.
4. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // *Эффективная терапия*. – 2000. – Т. 6. – № 4. – С. 3–14.
5. Подгурская Р.А., Дуткевич И.Г., Сухомлина Б.Н. и др. Диагностика эндогенной интоксикации у гематологических больных // *Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии / Тез. докл. III Всерос. съезда гемат. и трансф.* – СПб. – 1996. – С. 22.
6. Пospelова Т.И. Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов: Дисс. ...докт. мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 375 с.
7. Фисенко В.П., Богуш Т.А., Кинзирская Ю.А., Остапчук Н.В. Гепатоксическое действие лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп // *Клинич. медицина*. – 2003. – № 10. – С. 11–15.
8. Glass B., Kloess M., Reiser M. et al. Repetitive high dose therapy followed by autologous stem cell transplantation (Mega CHOEP) for primary treatment of aggressive NHL: the impact of rituximab on outcome and toxicity // *Bone Marrow Transplant*. – 2006. – Vol. 37 (Suppl 1, abstr. 236). – S. 26.
9. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas, results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // *Blood*. – 2004. – Vol. 104(3). – P. 634–641.
10. Thomas D.A., O'Brien S., Cortes J. et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma // *Blood*. – 2004. – Vol. 104(6). – P. 1624–1630.

Рецензенты:

Повешенко А.Ф., д.м.н., зав. лабораторией физиологии протективной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной медицины», г. Новосибирск.