

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

<sup>1</sup>Горошинская И.А., <sup>1</sup>Нескубина И.В., <sup>1</sup>Владимирова Л.Ю., <sup>1</sup>Тихановская Н.М.,  
<sup>2</sup>Снежко И.В., <sup>2</sup>Матвеев И.А., <sup>1</sup>Немашкалова Л.А., <sup>1</sup>Сторожакова А.Э.

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону

Проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих состояние системы эндотоксикоза, у 133 больных с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от вида заболевания и распространенности процесса. Уровень эндогенной интоксикации оценивали по содержанию молекул средней массы и по функциональным свойствам альбумина. Для больных лимфомой Ходжкина было характерно статистически значимое снижение эффективной концентрации и связывающей способности альбумина и повышение уровня обеих фракций молекул средней массы (МММ<sub>254</sub> и МММ<sub>280</sub>) по сравнению со значениями в группе без онкопатологии. Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с прогностически неблагоприятными факторами. При неходжкинских лимфомах большая выраженность процессов эндогенной интоксикации выявлена у больных с нодальным поражением и у больных с экстранодальным множественным поражением (стадия IV А-В) по сравнению с больными с изолированным экстранодальным поражением внутреннего органа (стадия I Е). При хроническом лимфолейкозе имело место нарастание эндогенной интоксикации в зависимости от стадии опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, хронический лимфолейкоз

## STATE OF ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

<sup>1</sup>Goroshinskaja I.A., <sup>1</sup>Neskubina I.V., <sup>1</sup>Vladimirova L.Y., <sup>1</sup>Tikhanovskaya N.M.,  
<sup>2</sup>Snezhko I.V., <sup>2</sup>Matveev I.A., <sup>1</sup>Nemashkalova L.A., <sup>1</sup>Storozhakova A.E.

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

We have done the comparative analysis of indicators characterizing the state of endotoxemia system in 133 patients with lymphoproliferative diseases, depending on the type of disease and the prevalence of the process. The level of endogenous intoxication was evaluated by the content of medium mass molecules (MMM<sub>254</sub> and MMM<sub>280</sub>) and functional properties of albumin. Patients with Hodgkin's lymphoma characterized by the statistically significant reduction in the albumin effective concentration and the albumin binding capacity, and the increased levels of both fractions of MMM compared with the values in the group without cancer pathology. The most pronounced changes were observed in patients with adverse prognostic factors. In non-Hodgkin's lymphomas greater intensity of endogenous intoxication processes identified in patients with nodal lesions and in patients with extranodal multiple lesions (stage IV A-B) compared with patients with isolated extranodal lesion of internal organ (stage I E). In chronic lymphocytic leukemia there was an increase of endogenous intoxication, depending on the stage of cancer has taken place.

**Keywords:** endogenous intoxication, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphom, chronic lymphocytic leukemia

К лимфопролиферативным заболеваниям относятся две большие группы заболеваний, которые в зависимости от места первичного возникновения разделяют на опухоли, возникающие в костном мозге (лейкозы), и опухоли лимфоидной природы (лимфомы) [1, 9, 10]. Одним из факторов, влияющих на иммунитет (иммунный статус больных), является эндогенная интоксикация. В связи с этим введено понятие метаболического иммунодефекта как неспецифического синдрома нарушений иммунной защиты в условиях эндогенной интоксикации. При этом под действием эндотоксинов нарушаются регуляция иммунопоэза, пролиферация клеток (пред-

шественников лимфоцитов и макрофагов), повреждаются клеточные структуры и метаболизм иммуноцитов, нарушается ауторегуляция иммунного ответа [7].

При острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях достаточно часто выявляется патология печени. Причиной поражения печени у данных больных является опухолевая инфильтрация печени [2]. Так же вклад в поражение печени привносит специфическое воздействие цитостатиков, однако следует отметить, что это относится не только к лимфопролиферативным заболеваниям, но и вообще к опухолевой болезни, требующей химиотерапевтического лечения. Все вышесказанное вызывает

нарушение функционирования механизмов естественной детоксикации [6, 8].

Целью настоящего исследования является оценка состояния системы эндотоксикоза у онкологических больных с лимфо-пролиферативными заболеваниями.

### Материалы и методы исследования

Показатели эндогенной интоксикации были исследованы в крови у 133 онкологических больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Все больные проходили лечение и мониторинг в стационаре ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2003 по 2014 гг. Одновременно было обследовано 20 относительно здоровых людей без онкопатологии, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты биохимических исследований у онкологических больных в зависимости от локализации опухолевого процесса были распределены на следующие анализируемые группы: неходжкинские лимфомы (II-IV стадии) – 34 больных (16 мужчин, 18 женщин, от 20 до 78 лет); лимфома Ходжкина (IIB-IVA стадии) – 45 больных (25 мужчин, 20 женщин, от 20 до 70 лет); хронический лимфолейкоз – 54 больных (29 мужчин, 25 женщин, от 55 до 80 лет).

Для оценки уровня эндогенной интоксикации у больных исследовали содержание молекул средней массы (МСМ) и функциональные свойства альбумина. Содержание МСМ в плазме крови определяли по модифицированному методу Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984) при двух длинах волн – 254 нм и 280 нм. Общую концентрацию альбумина (ОКА) определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов Олвекс Диагностикум (Санкт-Петербург). Эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), то есть его транспортную функцию, определяли модифицированным методом с использованием конго красного. Степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина – ССА), соответствующую отношению величин свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей, оценивали по отношению  $\text{ЭКА/ОКА} \cdot 100\%$ . Баланс между накоплением в плазме крови и связыванием

токсических лигандов оценивали с помощью коэффициента интоксикации (КИ), который рассчитывали по формуле  $\text{КИ} = (\text{МСМ}_{254}/\text{ЭКА}) \cdot 1000$  [5]. Все показатели определялись в плазме крови больных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ , или имеющими тенденцию к статистической значимости при  $0,1 > p > 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Из обследованных 34 больных неходжкинскими лимфомами нодальные поражения выявлены у 12 человек, экстранодальные у – 22 человек.

Как видно из табл. 1, у больных неходжкинскими лимфомами большинство показателей эндогенной интоксикации статистически значимо отличались от уровня доноров. У больных с нодальным поражением (первая группа больных) ЭКА и ССА были ниже значений у людей без онкопатологии на 34,5% и на 33,9%, а у больных с экстранодальным поражением (вторая группа больных) – на 22,9% и на 26,2% соответственно. В первой группе имело место увеличение содержания обеих фракций МСМ на 13,6% и 28,6%, во второй группе статистически значимо увеличенной на 30,1% оказалась только фракция среднемолекулярных пептидов. Увеличение КИ имело место в обеих группах: в 1-ой – на 117%, во 2-ой – на 39,3%. Однако, при сопоставлении полученных данных по содержанию МСМ и альбуминовым показателям между группами больных с нодальным и экстранодальным поражением статистически значимых различий не выявлено. Это позволяет прийти к заключению, что локализация опухолевых очагов существенно не влияет на интенсивность эндотоксикоза.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации у больных неходжкинскими лимфомами с нодальным и экстранодальным поражением

| Группы                                            | Альбумин     |                           |                           | МСМ (усл. ед.)            |                           | КИ                        |
|---------------------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                   | ОКА г/л      | ЭКА г/л                   | ССА                       | 254 нм                    | 280 нм                    |                           |
| Доноры<br>n = 20                                  | 45,3 ± 0,77  | 43,01 ± 1,11              | 94,8 ± 2,01               | 0,279 ± 0,004             | 0,206 ± 0,005             | 6,56 ± 0,24               |
| Нодальное поражение<br>(1 группа)<br>n = 12       | 46,02 ± 2,93 | 28,18 ± 3,08<br>p < 0,001 | 62,62 ± 6,34<br>p < 0,001 | 0,317 ± 0,018<br>p < 0,05 | 0,265 ± 0,022<br>p < 0,02 | 14,24 ± 3,30<br>p < 0,05  |
| Экстранодальное поражение<br>(2 группа)<br>n = 22 | 47,18 ± 1,81 | 33,18 ± 2,01<br>p < 0,001 | 69,93 ± 3,51<br>p < 0,001 | 0,287 ± 0,014             | 0,268 ± 0,019<br>p < 0,01 | 9,14 ± 0,676<br>p < 0,001 |

Примечание. p – значимость различий по сравнению с донорами.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации у больных лимфомой Ходжкина

| Группы                                                               | Альбумин     |                           |                           | МСМ (усл. ед.)            |                            | КИ                        |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                                                      | ОКА г/л      | ЭКА г/л                   | ССА                       | 254 нм                    | 280 нм                     |                           |
| Доноры<br>n = 20                                                     | 45,3 ± 0,77  | 43,01 ± 1,11              | 94,8 ± 2,01               | 0,279 ± 0,004             | 0,206 ± 0,005              | 6,56 ± 0,24               |
| Больные лимфомой<br>Ходжкина<br>n = 45                               | 48,05 ± 1,59 | 25,79 ± 2,1<br>p < 0,001  | 55,57 ± 4,64<br>p < 0,001 | 0,301 ± 0,012<br>p < 0,05 | 0,257 ± 0,011<br>p < 0,001 | 14,76 ± 2,07<br>p < 0,001 |
| ЛХ стадия II<br>n = 13                                               | 50,18 ± 2,31 | 29,28 ± 3,49<br>p < 0,001 | 59,26 ± 7,18<br>p < 0,001 | 0,318 ± 0,017<br>p < 0,05 | 0,268 ± 0,022<br>p < 0,001 | 13,51 ± 2,89<br>p < 0,05  |
| ЛХ стадия III<br>n = 12                                              | 51 ± 3,42    | 28,5 ± 4,37<br>p < 0,01   | 54,57 ± 8,04<br>p < 0,001 | 0,292 ± 0,029             | 0,256 ± 0,012<br>p < 0,01  | 13,54 ± 3,44<br>p < 0,05  |
| ЛХ с прогно-стиче-<br>ски неблаго-прият-<br>ными факторами<br>n = 20 | 42,6 ± 1,86  | 22,2 ± 1,83<br>p < 0,001  | 53,9 ± 5,23<br>p < 0,001  | 0,295 ± 0,01              | 0,251 ± 0,012<br>p < 0,01  | 16,19 ± 2,25<br>p < 0,001 |

Примечание. p – значимость различий по сравнению с донорами.

Таблица 3

Показатели эндогенной интоксикации у больных с разными стадиями хронического лимфолейкоза

| Группы                     | Альбумин    |                                                                           |                                                                            | МСМ усл.ед.                                                                  |                                                                            | КИ                                                                          |
|----------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                            | ОКА г/л     | ЭКА г/л                                                                   | ССА                                                                        | 254 нм                                                                       | 280 нм                                                                     |                                                                             |
| Доноры<br>n = 20           | 45,3 ± 0,77 | 43,0 ± 1,11                                                               | 94,8 ± 2,01                                                                | 0,279 ± 0,004                                                                | 0,206 ± 0,005                                                              | 6,56 ± 0,24                                                                 |
| В-стадия<br>n = 16         | 48,2 ± 2,17 | 32,8 ± 2,23<br>p < 0,001                                                  | 68,04 ± 5,11<br>p < 0,001                                                  | 0,315 ± 0,009<br>p < 0,001                                                   | 0,267 ± 0,016<br>p < 0,001                                                 | 9,6 ± 0,89<br>p < 0,01                                                      |
| С-стадия<br>n = 21         | 45,4 ± 1,85 | 27,3 ± 3,18<br>p < 0,001                                                  | 60,13 ± 5,36<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,1                          | 0,341 ± 0,015<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,1                           | 0,269 ± 0,18<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,1                          | 12,4 ± 1,17<br>p < 0,001<br>0,05 < p <sub>1</sub> < 0,1                     |
| Прогрес. течение<br>n = 17 | 43,9 ± 3,21 | 21,5 ± 3,29<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> < 0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,1 | 48,97 ± 5,61<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> < 0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,1 | 0,369 ± 0,011<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> < 0,001<br>p <sub>2</sub> > 0,1 | 0,278 ± 0,019<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,1<br>p <sub>2</sub> > 0,1 | 17,1 ± 1,63<br>p < 0,001<br>p <sub>1</sub> < 0,001<br>p <sub>2</sub> < 0,05 |

Примечания. p – значимость различий по сравнению с донорами; p<sub>1</sub> – значимость различий по сравнению со значениями при В-стадии; p<sub>2</sub> – значимость различий по сравнению со значениями при С-стадии.

В то же время при анализе показателей в группе больных с экстранодальным поражением, кторую составили 13 человек с I E стадией заболевания и 9 с IV A-B стадией, выявлена большая выраженность процессов эндогенной интоксикации у больных с множественным, сочетанным поражением органов и лимфоузлов (стадия IV A-B) по сравнению с больными I E стадии, для которых было характерно изолированное первичное поражение внутреннего органа. Таким образом, эндогенная интоксикация усиливается при IV A-B стадии и не зависит от расположения опухолевых очагов при неходжкинских лимфомах.

Из обследованных 45 больных лимфомой Ходжкина у 13 человек была диа-

гностирована II стадия, у 12 – III стадия, в отдельную группу были выделены 20 больных с прогностически неблагоприятными факторами. К таким факторам относятся:

1) экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом E;

2) расширение тени средостения на рентгенограммах увеличенными лимфатическими узлами более чем на 1/3 диаметра грудной клетки в самом широком ее месте (МТИ ≥ 0,33);

3) массивное поражение селезенки (наличие 5 или более очагов или диффузное поражение увеличенного органа);

4) поражение 3 или более зон лимфатических узлов;

5) ускорение СОЭ выше 50 мм/ч при стадии А и выше 30 мм/ч при стадии В.

Наиболее неблагоприятен прогноз у больных III и IV стадии с экстранодальным поражением, с массивным поражением селезенки и, особенно, с массивным поражением средостения [4].

Биохимические показатели, отражающие систему эндотоксикоза, у больных лимфомой Ходжкина представлены в табл. 2. Для данной категории больных было характерно статистически значимое снижение показателей функционального состояния альбумина и увеличение продукции эндотоксинов. При анализе группы в целом снижение ЭКА и ССА составило 40 % и 41,4 % по сравнению со значениями в группе доноров. Уровень МСМ был статистически значимо повышен в обеих фракциях. Увеличение низкомолекулярной фракции ( $МСМ_{254}$ ) составляло 7,9 %, увеличение фракции средномолекулярных пептидов ( $МСМ_{280}$ ) – 34 %. Такая направленность изменений эффективной концентрации альбумина и повышенное содержание  $МСМ_{254}$  обусловило резкое увеличение КИ на 125 % (в 2,25 раза). Наиболее выраженные изменения были характерны для больных с прогностически неблагоприятными факторами: снижение ЭКА на 48,4 % и ССА на 43,1 %, увеличение КИ в 2,5 раза. Таким образом, у всех больных лимфомой Ходжкина наблюдалась общая разбалансировка в системе эндотоксикоза.

Сравнительная оценка биохимических параметров у больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлена в табл. 3.

Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я – с В-стадией заболевания, состояние по шкале ECOG оценено как 0-1 балла; 2-я – с С-стадией, анемический синдром отмечался у всех больных, тромбоцитопения – у 30 %, состояние по шкале ECOG оценено как 2-3 балла; 3-я – с выраженной гиперплазией лимфатических узлов, печени, селезенки («опухолевая форма» по классификации А.И. Воробьева), анемический синдром – у 80 % больных, состояние по шкале ECOG оценено как 3-4 балла. Для больных 1 группы была характерна незначительная пролиферация лимфоидной ткани, для больных 2 группы – умеренная пролиферация лимфоидной ткани, у больных 3 группы наблюдались обширная пролиферация и быстро прогрессирующее течение заболевания.

Эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность были

значимо снижены у больных с В-стадией на 23,7 % и 28,2 % соответственно, у больных с С-стадией – на 36,5 % и 36,6 %, при быстро прогрессирующем течении – на 50 % и 48,3 % по сравнению со значениями в группе доноров. Увеличение содержания  $МСМ_{254}$  составляло у больных с В- и С-стадиями 12,9 % и 22,2 % соответственно, а при быстро прогрессирующем течении достигало 32,3 %. Содержание  $МСМ_{280}$  превышало уровень доноров на 30-35 % и существенно не зависело от стадии. У больных с В-стадией коэффициент интоксикации превышал донорский уровень на 46,3 %, у больных с С-стадией – на 89 %, при быстро прогрессирующем течении – на 160,7 %. Различия между 1 и 3 группами отличались высокой степенью статистической значимости.

Анализ степени выраженности эндогенной интоксикации в зависимости от распространенности заболевания показал, что у больных с С-стадией наблюдалась тенденция к увеличению показателей эндогенной интоксикации по сравнению с больными с В-стадией, у больных с быстро прогрессирующим течением наблюдались максимальные значения показателей, значимо превышающие соответствующие величины при В-стадии, а по коэффициенту интоксикации и при С-стадии (табл. 3). При этом увеличение коэффициента интоксикации происходило как за счет снижения эффективной концентрации альбумина, так и увеличения  $МСМ_{254}$ . Таким образом, у больных хроническим лимфолейкозом эндогенная интоксикация нарастает в зависимости от распространенности процесса и при этом затрагивает все звенья системы детоксикации.

Подводя итог данной работе можно прийти к заключению о том, что при лимфопролиферативных заболеваниях локализация опухолевых очагов в случае неходжкинских лимфом существенно не влияет на интенсивность эндотоксикоза, при лимфомах Ходжкина (IIВ-IVА стадии) наблюдается общая разбалансировка в системе эндотоксикоза, а в случае хронического лимфолейкоза с нарастанием стадии опухолевого процесса отмечается усиление эндогенной интоксикации, выраженной в снижении функциональной активности альбумина и большем накоплении токсинов. Полученные данные могут быть использованы в прогнозировании течения лимфопролиферативных заболеваний, а также при усовершенствовании способов лечения данной тяжелой категории больных [3].

## Список литературы

1. Гарифуллина Э.Ф. Некоторые иммунологические показатели сыворотки крови у больных с лимфопролиферативными заболеваниями кожи / Э.Ф. Гарифуллина, З.Р. Хисматуллина, З.Г. Тухватуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 2 (49). – С. 46–50.
2. Калашникова С.А. Морфологическая характеристика эндокринных органов при хронической эндогенной интоксикации / С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, А.И. Щеголев // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2011. – Т. 151, № 2. – С. 211–214.
3. Кит О.И. Способ лечения больных с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина / О.И. Кит, Т.А. Снежко, И.Б. Лысенко, Н.Д. Ушакова, Е.Ю. Златник // Патент РФ № 2487727, 2012.
4. Леонтьева А.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы / А.А. Леонтьева, Е.А. Демина // Клин. онкогематол. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 255–266.
5. Матвеев С.Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С.Б. Матвеев, Т.Г. Спиридонова, Е.В. Клычникова, Н.Ю. Николаева, С.В. Смирнова, П.П. Голиков // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 10. – С. 52–53.
6. Титов В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндотелии, экзотрофии и реакции воспаления / В.Н. Титов, В.В. Крылин, В.А. Дмитриев, Я.И. Яшин // Клин.лаб. диагн. – 2010. – № 7. – С. 3–14.
7. Черный В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черный, Нестеренко А.Н. // Внутр. мед. – 2007. – № 3. – С. 25–39.
8. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia – An Update (Review) / W.H. Hörl // Toxins. – 2012. – № 4. – P. 962–990; doi:10.3390/toxins4110962.
9. Kołtan A. An assessment of selected immune parameters of patients with Hodgkin's disease / A. Kołtan, S. Kołtan, R. Dębski, E. Grześk, M. Wysocki, G. Grześk // Mol Clin Oncol. – 2015. – Jan; 3(1). – P. 237–243.
10. Kumar N., Study of diagnostic and prognostic parameters (including flow cytometry) in chronic lymphoproliferative disorders: the Indian perspective / N. Kumar, N. Varma, S. Varma, P. Malhotra // Anal Quant Cytol Histol. – 2009. – Oct. 31(5). – P. 296–303.