ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КЛЕТОК–ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГЕМОПОЭЗА

Давыдова Т.В.

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

В настоящее время в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) достигнуты значительные успехи. Однако для резистентных и рецидивирующих форм этого заболевания одним из наиболее эффективных подходов в лечении является высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с восстановлением кроветворения трансплантацией аутологичного гемопоэтического материала, что позволяет увеличить продолжительность жизни больных и в большем проценте случаев достигать ремиссии. В связи с этим становятся актуальными исследования метаболических внутриклеточных процессов для понимания биохимических механизмов, происходящих на молекулярном уровне на различных этапах реабилитации больных для разработки мероприятий по улучшению качества жизни больных и метаболической коррекции выявленных нарушений, для снижения токсического воздействия цитотоксического лечения.

Цель работы – изучить метаболические нарушения в тромбоцитах больных ЛХ в период реабилитации после ВДПХТ с трансплантацией клеток - предшественников гемопоэза.

Материалы и методы. Было обследовано 24 больных, находившихся на лечении в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в отделении трансплантации костного мозга, интенсивной химиотерапии и реанимации. Они получили ВДПХТ по схеме BEAM: BCNU по 300 мг/м^2 или CCNU по 350 мг/м^2, Этопозид по 1200 мг/м^2, Цитарабин по 1600 мг/м^2, Мельфалан по 140 мг/м^2. После проведенной ВДПХТ все больные получили монотрансплантацию аутологичного крио-консервированного с ДМСО костного мозга или сочетанную трансплантацию аутологичного крио-консервированного с ДМСО костного мозга вместе с клетками-предшественниками гемопоэза (КПГ) из периферической крови в день 0 (день трансплантации костного мозга и периферических КПГ).

Антиоксидантный статус (АОС) тромбоцитов определяли перед лечением, через 1, 12 и 24 месяца после ВДПХТ. Для сравнительного анализа исследовали показатели АОС у 30 здоровых человек без явно выраженных сопутствующих заболеваний.

В лизированных тромбоцитах, выделенных при помощи глюкозо-солевого раствора, определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатион-S-трансферазы (ГТ), глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-пероксидазы (ГП), а также содержание глутатиона и малонового диальдегида (МДА). Результаты анализов рассчитывали на 1 мг белка, определяемого по методу Бредфорда. Статистический анализ результатов исследования произведен программой «Статистика 6.0» непараметрическим методом. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена.

Результаты. У всех обследованных больных ЛХ перед ВДПХТ изучаемые показатели оказались значительно выше, чем у здоровых людей, что, вероятно, обусловлено инициализацией свободно-радикального окисления и разбалансировкой регуляции механизмов антиоксидантной защиты при развитии опухолевого процесса, а также последствиями ранее проводимого химиотерапевтического лечения.

Ретроспективное исследование показало, что у 18 больных наблюдалась ремиссия (полная или частичная) и у 6 – прогрессирование заболевания.

При разделении больных на группы ремиссии и прогрессирования заболевания отмечается значительная разница как в активности основных ферментов первой линии внутриклеточной защиты – СОД и каталазы, так и в системе глутатиона. У больных с ремиссией активность СОД была на 31% ниже, а каталазы на 29% выше, чем в группе прогрессирования. Показатели глутатиона и активности ГР оказались выше в группе больных с хорошим лечебным эффектом, тогда как ГТ и ГП активнее у больных с прогрессированием процесса. Следует отметить, что практически у всех больных с исходно высоким уровнем МДА лечение оказалось неэффективным ($r=0,50$; $p=0,041$).

Полученные результаты показывают выраженные метаболические нарушения оксидант-антиоксидантного баланса в клетках больных, вызванные негативным действием свободных радикалов, и приводящие к снижению или изменению активных функций клеток.

При анализе данных, полученных при изучении показателей ПОЛ и системы глутатиона через 1 месяц после ВДПХТ, выявлена отрицательная динамика по ряду показателей: активация каталазы и СОД на фоне дисбаланса в функционировании ГП и ГР, составляющих единую глутатионовую антиперекисную систему, осуществляемую восстановительный цикл глутатиона, а также уровня МДА, обладающего мутагенными и цитотоксичными свойствами. Повышение указанных показателей антипероксидной защиты на данном этапе, прежде всего, связано с проводимым агрессивным лечением, поскольку в клетке под действием химиопрепаратов происходит нерегулируемая активация ПОЛ с накоплением реактивных форм кислорода, что приводит к усилению процессов пероксидации фосфолипидов мембраны клетки и накоплению токсичных продуктов окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур вплоть до гибели клеток.

Результаты нашего исследования выявили разнонаправленность изменений активности ГТ через 1 месяц после ВДПХТ у больных с разным эффектом лечения: у больных, леченных неэффективно, показатель ГТ возрастал на 65% и снижался на 9,5% при эффективном лечении (p=0,020).

Анализ биохимических показателей, проведенный через 12 месяцев после ВДПХТ, показал, что у всех обследованных больных сохраняется высокая активность СОД и каталазы, а также высокий уровень МДА и глутатиона. Параллельно этому происходит снижение активности ГР и ГП примерно в 2 раза, а активность ГТ возвращается к исходным значениям до ВДПХТ. Необходимо отметить, что в группе ремиссии на всех сроках наблюдения имеются корреляционные связи биохимических показателей между собой, тогда как в группе прогрессирования корреляции практически отсутствуют.

Сравнительное клинико-биохимическое исследование пациентов в период реабилитации через 24 месяца после проведенного лечения в группе ремиссии показало значительные улучшения клинических показателей и общего состояния больных. Это выражалось и в положительной динамике лабораторных показателей, сопровождающихся снижением дисбаланса в функционировании антирадикальных ферментов - уменьшились активность СОД и каталазы, уровень глутатиона вернулся к исходным значениям, активность ГП нарастала с одновременным снижением токсических продуктов пероксидации.

К сожалению, антиоксидантный статус больных в группе прогрессирования оценить объективно не представляется возможным из-за малого числа наблюдений к 24-му месяцу исследования.

Выводы: 1) у больных ЛХ период реабилитации после ВДПХТ сопровождается глубокими метаболическими изменениями системы антиоксидантной защиты; 2) несмотря на неспецифический характер нарушений процессов свободно-радикального окисления в клетках в ответ на повреждающее действие активных форм кислорода, отмечена неоднозначность изменений показателей антипероксидной системы защиты у больных ЛХ, перенесших ВДПХТ; 3) обнаружено усиление дезадаптационных нарушений через 1 месяц после ВДПХТ; 4) полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки методов коррекции метаболических нарушений до проведения лечения и на различных этапах реабилитации после ВДПХТ.